

**TOXOPLASMOSIS, UNA PARASITOSIS DE IMPORTANCIA EN SALUD
PÚBLICA**

LEIDY TATIANA NOVOA GIRALDO

**UNIVERSIDAD DE LOS LLANOS
FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL
PROGRAMA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
VILLAVICENCIO - META
2019**

**TOXOPLASMOSIS, UNA PARASITOSIS DE IMPORTANCIA EN SALUD
PÚBLICA**

**Trabajo de monografía presentado como requisito parcial para optar al título
de Médica Veterinaria Zootecnista**

**LEIDY TATIANA NOVOA GIRALDO
Código 12100-2118**

**Directora: MARÍA CRISTINA HERNÁNDEZ MARTÍNEZ
MVZ. Esp. cMSc**

**UNIVERSIDAD DE LOS LLANOS
FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL
PROGRAMA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
VILLAVICENCIO
2019**

NOTA DE ACEPTACIÓN

Jorge Luis Parra Arango
MV. MSc.
Jurado

Johnny Corredor Sarmiento
MVZ. Esp. MSc
Jurado

María Cristina Hernández Martínez
MVZ. Esp. cMSc
Directora

Villavicencio, 2019

DEDICATORIA

Este trabajo esta dedicado especialmente a mi hija, Luisa Fernanda Guerrero Novoa, quien ha sido el motor que me ha impulsado a seguir adelante cada dia y quien me motiva a seguirme superando.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar doy gracias a Dios que me permitió formarme académicamente y culminar con éxito mi carrera profesional.

Agradezco a los docentes por sus enseñanzas, en especial a mi directora de trabajo de grado María Cristina Hernández Martínez, por su tiempo y dedicación en la elaboración del mismo y al doctor José Sael Pedraza por su colaboración y enseñanzas a lo largo de mi carrera.

A mi familia, quienes me apoyaron a lo largo de mis estudios y a todas aquellas personas que una u otra forma aportaron su granito de arena para que finalizara con éxito esta etapa de mi vida personal y profesional.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	9
1. OBJETIVOS	11
1.1. OBJETIVO GENERAL	11
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	12
2.1. HISTORIA DEL <i>Toxoplasma gondii</i>	12
2.2. <i>Toxoplasma gondii</i>	13
2.2.1. Morfología	13
2.2.2. Ciclo de vida del <i>Toxoplasma gondii</i>	17
2.3. EPIDEMIOLOGÍA	21
2.4. PATOGENIA.....	25
2.5. DIAGNÓSTICO.....	29
2.6. SIGNOS CLÍNICOS	33
2.7. TRATAMIENTO	36
2.8. SITUACIÓN EN COLOMBIA.....	40
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	43
BIBLIOGRAFÍA.....	45

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Estrategias de diagnóstico para la toxoplasmosis	32
Tabla 2: Farmacodinámica de los fármacos contra el <i>Toxoplasma gondii</i>	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Morfología del taquizoíto del <i>Toxoplasma gondii</i>	15
Figura 2. Arbol bayesiano <i>T. gondii</i>	16
Figura 3. Ciclo de vida de <i>T. gondii</i>	18
Figura 4. Proceso de endodiogenia <i>T. gondii</i>	20
Figura 5. Ciclo asexual de <i>T. gondii</i>	21
Figura 6. Distribución histórica del <i>Toxoplasma gondii</i>	23
Figura 7. Reclutamiento de células inmunes circulantes	27
Figura 8. Respuesta inmune pro-inflamatoria a una infección de <i>T. gondii</i>	27
Figura 9. Respuesta de Interleuquina 12 (IL-12)	28
Figura 10. Inflamación de ganglios	42

RESUMEN

La toxoplasmosis es causada por el *Toxoplasma gondii*, es una infección zoonótica que afecta hospederos intermediario y definitivos. Los felinos son los hospederos definitivos y es en donde se lleva a cabo la fase sexual del parásito, diseminando los quistes en el medio ambiente y favoreciendo de este modo la zoonosis. Esta es una enfermedad en el hombre, puede generar daño en diferentes tejidos, puede atravesar la barrera trasplacentaria, lo que lo convierte en un factor de riesgo para las mujeres gestantes y recién nacidos.

T. gondii se encuentra distribuido a nivel mundial, por su morfología y patogenia tiene la capacidad de infectar casi cualquier mamífero o ave, facilitando su distribución. La infección puede ser sintomática o asintomática, esto de acuerdo al estadio en que se encuentre cuando infecta al ser humano, a pesar de esto en Colombia no es considerada como una enfermedad de reporte obligatorio.

Palabras clave: *Toxoplasma gondii*, zoonotica, felinos, distribución mundial

ABSTRACT

Toxoplasmosis is caused by *Toxoplasma gondii*, it is a zoonotic infection that affects intermediate and definitive hosts. The felines are the definitive hosts and it is where the sexual phase of the parasite takes place, spreading the cysts in the environment and thus favoring zoonosis. This is a disease in man, it can cause damage to different tissues, it can cross the transplacental barrier, which makes it a risk factor for pregnant women and newborns.

T. gondii is distributed worldwide, due to its morphology and pathogenesis it has the capacity to infect almost any mammal or bird, facilitating its distribution. The infection can be symptomatic or asymptomatic, this according to the stage in which it is when it infects the human being, although this in Colombia is not considered as a disease of mandatory reporting.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, zoonotica, felines, world distribution

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis, enfermedad infecciosa producida por el parásito intracelular, *Toxoplasma gondii*, cuyo huésped definitivo es el gato, es la zoonosis protozoaria más difundida en la población humana y en más de 330 especies animales domésticas y silvestres (Innes, 2010); que se infectan naturalmente, de forma indirecta por múltiples vectores o de forma directa por la ingestión de los ooquistes liberados por las heces del gato, ya sea en agua de bebida, frutas o verduras contaminadas, carnes crudas o mal cocidas y suelos contaminados (Gao *et al.*, 2012; Muñiz y Mondragón, 2009) o bien, por vía transplacentaria, responsable de la toxoplasmosis congénita que puede aparecer en el 40% de los fetos de madres contagiadas en el período de gestación (Rubio *et al.*, 2016).

Montealegre *et al.* 2009 señalaron mediante estudios seroepidemiológicos, que más del 50% de la población mundial tiene anticuerpos contra *T. gondii*, mientras que en América Latina se calculó en el 65% y en algunas regiones de Colombia en el 73% (Castro *et al.*, 2008). La toxoplasmosis es una enfermedad común en el hombre que abarca desde infección asintomática hasta un cuadro grave, pero de baja morbilidad; la mayoría de los casos no diagnosticados (Morales, 2007).

La presentación de esta enfermedad requiere de ciertas condiciones climáticas especiales y de factores epidemiológicos relacionados con el estilo de vida, cultura, higiene y socio-economía de la población, conjunto, que puede variar su incidencia de un área geográfica a otra; siendo más frecuente en zonas húmedas, de temperatura intermedia o cálida, por lo que su prevalencia es mayor en países tropicales y subtropicales del continente Americano. Scandizzo y Bernstein (2008) sostienen que estos factores crecen linealmente con la edad de los individuos.

Según Montealegre *et al.*, (2009) las principales fuentes de infección en países industrializados son el contacto directo y el consumo de carnes contaminadas con quistes de *T. gondii*, demostrando su conservación a 4°C por 3 semanas y a -15°C por 3 días, estos autores señalan, que las carnes de consumo de mayor riesgo son las de conejo, cerdo, cordero, cabrito, bovino, en ese orden, de acuerdo a sus hábitos alimenticios.

La toxoplasmosis se clasifica de acuerdo a tres etapas infecciosas: Esporozoítos, bradizoítos y taquizoítos (Speer y Dubey, 2005). Los esporozoítos se encuentran dentro del ooquiste esporulado (OIE, 2017), los bradizoítos en el quiste y los taquizoítos en los pseudoquistes con forma de media luna (Gómez-Marín, 2008). Es catalogada una enfermedad parasitaria transmitida por alimentos, de naturaleza emergente y de riesgo ocupacional (Rosso *et al.*, 2007; Schlundt *et al.*, 2004), reconocido como un importante patógeno oportunista en fetos, recién nacidos y pacientes con variedad de inmunodeficiencias primarias o secundarias (Hernández-Cortázar *et al.*, 2015).

A pesar de la amplia distribución del *T. gondii* en nuestro país y de los diversos estudios epidemiológicos, tanto en poblaciones humanas como animales, existe una falta significativa de profundo conocimiento entre los profesionales de la salud y del sector pecuario, acerca de los aspectos epidemiológicos de la toxoplasmosis, del agente etiológico, de las vías de transmisión, métodos diagnósticos y especialmente de las medidas preventivas.

Uno de los aspectos primordiales de la medicina preventiva veterinaria, es la vigilancia de los hábitos alimentarios de la población humana y de los ambientes de trabajo. Por estas razones, este manuscrito pretende revisar la información publicada sobre los aspectos epidemiológicos relevantes de la infección por *Toxoplasma gondii* en humanos y animales en Colombia; contribuyendo a enriquecer el conocimiento en los actores involucrados, con el ánimo de fortalecer la salud pública veterinaria, de manera que la toxoplasmosis como peligro latente pueda ser prevenida, evitando los daños irreparables que causa en los humanos.

1. OBJETIVOS

1.1. OBJETIVO GENERAL

- Profundizar en el conocimiento de la toxoplasmosis a nivel mundial, nacional y regional, mediante la revisión de la literatura científica.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudiar las características del *Toxoplasma gondii*, como agente causal de una enfermedad de importancia en la salud pública.
- Revisar en la literatura científica, las características epidemiológicas de la toxoplasmosis, formas de transmisión y consecuencias en las poblaciones expuestas a nivel mundial y nacional.
- Profundizar en la literatura acerca de la dinámica epidemiológica del *T. gondii*, a nivel nacional y local.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. HISTORIA DEL *Toxoplasma gondii*

El *Toxoplasma gondii* fue identificado por primera vez en Túnez, por Nicolle y Manceaux (1908), quienes descubrieron taquizoides asexuales en el hígado y bazo del Gundi (*Ctenodactylus gundi*) un roedor salvaje del Norte de África (Ajioka y Morrissette, 2009); nombrando al género toxoplasma, por su forma de arco (Del griego: Toxo: arco y plasma: criatura); casi al mismo tiempo, Splendore (1908) en Sao Paulo, lo descubrió en conejos (Innes, 2010). En la década de 1920, se reconoció por primera vez la significancia clínica de la toxoplasmosis en bebés recién nacidos con hidrocefalia, retinocoroiditis y encefalitis (Halonen y Weiss, 2014), posteriormente el grupo de investigación de Wolf (1939) demostró que el parásito causaba meningoencefalitis congénita (Jacome, 2007).

Levaditi *et al.* (1928) fueron los primeros en informar que el *T. gondii* podía persistir como quistes en los tejidos durante meses. Frenkel y Friedlander (1951) caracterizaron la citología de los quistes, asegurando que contenían organismos con un núcleo sub-terminal con gránulos positivos a tinción de Schiff rodeado por una pared argirófila.

Aunque la elucidación del ciclo sexual del toxoplasma solo se dio a finales de los 60's, estudios biológicos celulares ultra-estructurales llevados a cabo entre 1950 y 1960, sugirieron que el toxoplasma estaba relacionado con parásitos coccidianos (Morrissette y Ajioka, 2009). En Estados Unidos, Frenkel *et al.* (1970) establecieron la forma de transmisión en la naturaleza, al encontrar que el *Toxoplasma gondii* era un parásito del intestino de los gatos y las formas infectantes salían en sus heces. El *T. gondii* puede infectar a animales homeotermos (Lindsay *et al.* 2014; Kim y Weiss, 2008), además de inducir una enfermedad severa en poblaciones exclusivas humanas y animales (Schlüter *et al.*, 2014).

Durante los años 1920 y 1930, hubo informes que describieron la patogenicidad del *T. gondii* en humanos, principalmente por transmisión congénita (Innes, 2010). Wolf y Cowen (1937) describieron la infección por *T. gondii* asociada con encefalomiелitis en un feto en desarrollo y luego delinearon la tríada clásica de síntomas asociados con la toxoplasmosis congénita humana, a saber, hidrocefalia, retinocoroiditis y encefalitis (Chaudhry *et al.*, 2014). Pinkerton y Weinman en 1940 casi al mismo tiempo, informaron el primer reporte de una infección diseminada de *T. gondii* en un adulto joven (Maguiña *et al.*, 1998). Los primeros informes de enfermedad ocular por infección de *T. gondii* fueron informados por Janku en 1923 y Wilder en 1952, quienes lo asociaron con inflamación intraocular severa (Innes, 2010).

El *Toxoplasma gondii* tiene un amplio rango de hospederos, conservando los felinos la especificidad de huésped definitivo. Frenkel, realizó pruebas en diversas especies animales, incluidos los felinos salvajes, para la diseminación de los ooquistes (Dubey, 2009). Su ciclo biológico es facultativamente heterogéneo, requiere de más de un hospedador para completar su desarrollo (Varela, 2016). Estudios seroepidemiológicos en islas aisladas del Pacífico (Wallace, 1969), Australia (Munday, 1972) y Estados Unidos (Dubey *et al.*, 1997) demostraron la ausencia del *T. gondii* en islas sin presencia de felinos, corroborando el papel del felino en la transmisión natural.

2.2. *Toxoplasma gondii*

El *Toxoplasma gondii* se clasifica taxonómicamente en Dominio: Eukaryota. Reino: Protista. Phylum: Apicomplexa. Clase: Sporozoasida. Subclase: Coccidia. Orden: Eimeriorina. Familia: Toxoplasmatidae. Género: Toxoplasma. Especie: *Toxoplasma gondii* (Dubey, 2010).

2.2.1. Morfología

De acuerdo al ciclo biológico el *Toxoplasma gondii* presenta tres formas infecciosas, conocidas como taquizoítos, bradizoítos y esporozoítos, cada una de ellas con características morfológicas diferentes.

El taquizoíto posee núcleo grande, retículo endoplásmico liso y rugoso, aparato de Golgi y una única mitocondria; además de poseer dos organelos especializados, el apicoplasto y el acidocalcosoma. Está rodeado por un complejo de tres membranas, conocido como películo, conformado en la parte más externa por la membrana plasmática, que recubre el cuerpo del parásito y por el complejo membranar interno, compuesto por una doble membrana, interrumpida en el extremo apical y en el extremo posterior (Blader *et al.*, 2015; Muñiz y Mondragón, 2009). Los taquizoítos tienen forma de media luna, miden aproximadamente de 2 a 6 μm . Poseen un extremo anterior estrecho y uno posterior romo; determinado por la polarización de tres organelos principales, el conoide, las roptrías y las micronemas, en el extremo apical; además posee unos gránulos densos, que son estructuras esféricas de unos 200 nm de diámetro, rodeados de una membrana única (Figura 1); se han identificado al menos 25 proteínas de gránulos densos conocidas como GRA 1-25 (Ho-Woo, 2009; Muñiz y Mondragón, 2009).

El conoide es un organelo apical retráctil que se proyecta contra la membrana plasmática de la célula huésped durante la invasión activa; consiste en subunidades fibrosas de α -tubulina, que característicamente presentan una espiral en sentido contrario a las manecillas del reloj (Nichols y Chiappino, 1987).

El conoide está compuesto de una nueva forma polimérica de tubulina y asume la forma de un cono truncado que se extiende y retrae a medida que los parásitos se deslizan a lo largo de las superficies y durante la invasión de las células huésped (Hu *et al.*, 2001).

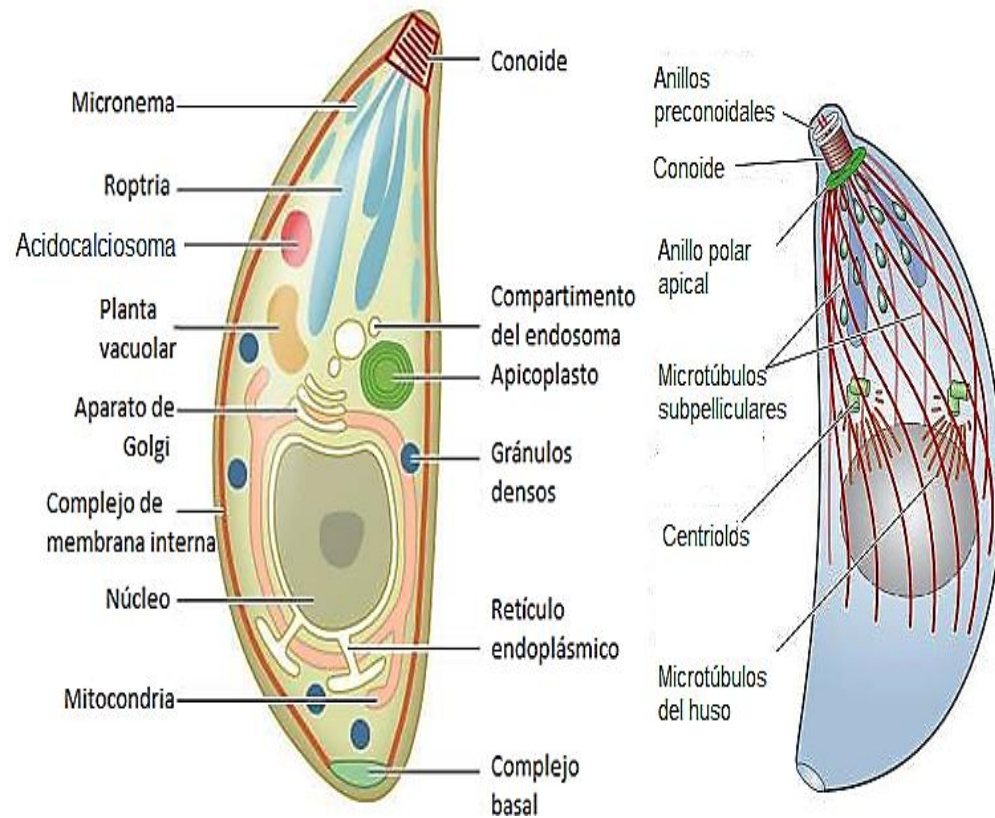
Las roptrías tienen forma de sáculos alargados que terminan en el extremo apical en un delgado ducto insertado en el límite inferior del conoide. El extremo anterior o cuello y la porción posterior o bulbo contienen componentes vesiculares (Porchert-Hennere y Nicholas, 1983). Las roptrías poseen lípidos y proteínas denominadas RONS y ROPs, derivadas del cuello y del bulbo, respectivamente (Besteiro *et al.*, 2008). Las proteínas RON son responsables del ensamblaje de la unión móvil, una unión transitoria entre las membranas plasmáticas del parásito y la célula hospedera, que es esencial en la primera etapa de la invasión activa, así como para la formación de la vacuola parasitófora (Alexander *et al.*, 2005). Las proteínas ROP, participan durante la infección sobre diferentes blancos dentro de la célula hospedera (Chang *et al.*, 2015; Bradley y Sibley, 2007).

Las micronemas, son pequeñas estructuras ovoides de 30 nm de diámetro en el extremo apical de los taquizoítos. Alojan en su interior a un conjunto de proteínas adhesivas conocidas como MIC (Sharma y Chitnis, 2013; Sheiner *et al.*, 2010).

El *T. gondii* tiene un citoesqueleto submembranaral que define su forma, necesario para su motilidad, invasión celular y proliferación intracelular. Constituido por el complejo apical, microtúbulos subpeliculares, complejo membranaral interno, una red de citoesqueleto formada por filamentos entrecruzados con distribución subpelicular y el anillo polar posterior (Morrisette y Gubbels, 2014; Hu *et al.*, 2006). La morfología del citoesqueleto de microtúbulos se conserva en las cuatro etapas zoite, con cinco estructuras distintas que contienen: Tubulina: microtúbulos del huso, centríolo, microtúbulos subpeliculares, conoide y microtúbulos intraconoides (Ferguson, 2014). El citoesqueleto tiene 22 microtúbulos, anclados al anillo polar anterior, por debajo del conoide, que recorren las dos terceras partes del parásito. Entre las dos membranas que conforman el complejo membranaral interno se localiza una red subpelicular, formada por actina y proteínas asociadas a actina, como profilina y miosina principalmente (Gómez de León *et al.*, 2014; Patrón *et al.*, 2005).

Los bradizoítos miden 7x15 μm , en forma de luna creciente, de pared elástica y fina, son resistentes a la pepsina y tripsina, explicando la infección vía oral. El tamaño de los quistes tisulares varía de 10 a 100 μm y llegan a contener en su interior miles de bradizoítos. Los esporozoítos poseen un mayor número de gránulos densos en comparación a los bradizoítos. Los ooquistes que contiene a los esporozoítos, son de forma esférica de 10 a 12 μm de diámetro, de pared gruesa que le da resistencia, pero se destruye a temperaturas superiores a 66°C o por productos químicos como yodo y formalina. En su forma inmadura, el centro del ooquiste carece de estructura interna. En la maduración aparecen dos

esporoquistes y después se disciernen cuatro esporozoítos dentro de cada esporoquiste (Duarte, 2013).



Fuente: Adaptación de la gráfica de Blader *et al.*, 2015

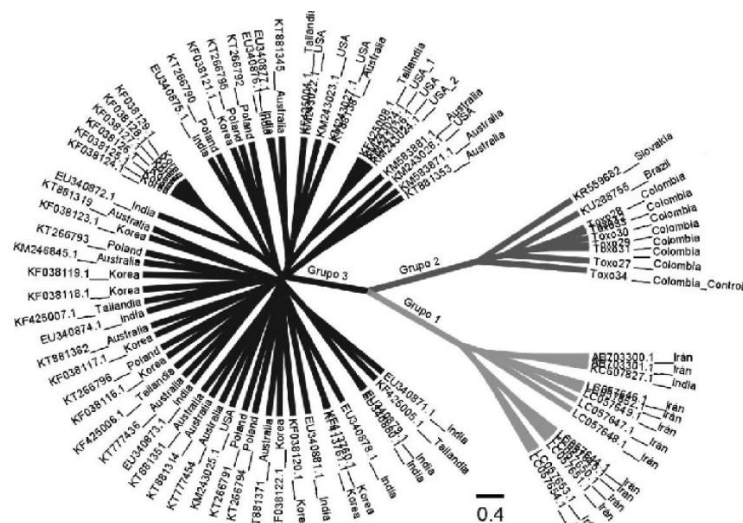
Figura 1. Morfología del taquizoíto del *Toxoplasma gondii*

En la etapa sexual, los microgametos de *T. gondii*, poseen dos flagelos, que se originan en los cuerpos basales en la región apical. Sobre estos cuerpos basales hay una estructura puntiaguda perforatoria que contiene 15 microtúbulos cortos. Un conjunto de 5 microtúbulos periféricos se extiende desde la región del cuerpo basal hacia la parte posterior con una alineación longitudinal. El axonema flagelar crea ondulaciones para motilidad y requieren actina y miosina para invadir eficientemente las células huésped (Morrisette y Gubbels, 2014). La mayoría de los axonemas conservan una estructura “9 + 2” que consta de 9 microtúbulos dobles que rodean un “par central” interno de microtúbulos (Ferguson y Dubremetz, 2014; Okamoto y Keeling, 2014). La flexión se produce cuando la actividad motora de los microtúbulos, los desliza a lo largo del par central. Se ha reconocido que los flagelos también funcionan en la detección y envío de señales (Avasthi y Marshall, 2013; Wood *et al.*, 2013).

T. gondii posee un genoma de 61,6 megabases y 592 cM, constituido en unidades genéticas de 104 kb/cM y 14 cromosomas. La *variación 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* (Mimica *et al.*, 2015)

Existen tres linajes diferentes: el linaje I, virulento en ratón, predominante en América del Sur; el linaje II, avirulento en ratón, prácticamente ausente en América del Sur pero es el más frecuente en Europa; y el linaje III es un recombinante entre el tipo I y II y predomina en varios sitios del mundo; hay un cuarto linaje encontrado en Norte América, tipo XII prevalente en animales salvajes³⁹. La variación genética entre estos linajes es entre 1 y 3%, y la variación dentro de un linaje es muy baja (< 0,01) (Zamora *et al.*, 2016)

En un estudio realizado por Zamora y colaboradores (2016) en donde se realizó un estudio filogenético de *T. gondii*, se elaboró un árbol bayesiano, en la base del árbol se encuentra el primer grupo, que incluyó secuencias provenientes de Irán y una secuencia proveniente de la India; el segundo grupo incluyó las secuencias obtenidas en el estudio para Colombia y una secuencia proveniente de Brasil y Eslovaquia. El tercer grupo se encontró conformado por secuencias provenientes de Polonia, India, Corea, Australia, USA y Tailandia, y una secuencia de Irán, evidenciado de esta manera la variedad genética de *T. gondii*



Fuente: Adaptación de la gráfica de Zamora *et al.*, 2016

Figura 2. Arbol bayesiano *T. gondii*

2.2.2. Ciclo de vida del *Toxoplasma gondii*

En el ciclo de vida del *T. gondii* se diferencian cuatro etapas de desarrollo, así: Esquizontes, quistes tisulares, gametos y oocistos. Los esquizontes se ven como pequeños cuerpos intracelulares basófilos que se dividen rápidamente para formar pequeñas colecciones de taquizoítos (4-5 x 1-2 μm). Los quistes tisulares (10-100 μm de diámetro) rodeados por una pared delgada de quistes primarios (<0,5 μm de grosor), que contienen cientos de bradizoítos basófilos (3-4 x 1-2 μm) (Kamerkar y Davis. 2012).

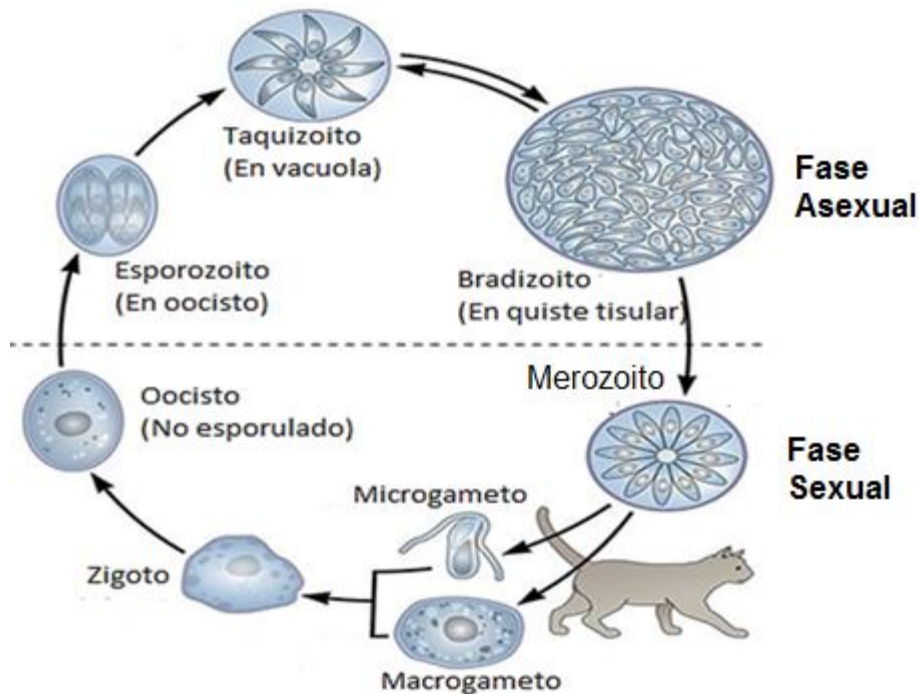
Los gametos exhiben diferenciación sexual, con microgamias aparentes como etapas basófilas multinucleadas que liberan pequeños microgametos biflagelados y macrogamontes observables como células eosinófilas con un solo núcleo ovoide, que contienen numerosas mitocondrias y cuerpos formadores de paredes, elementos que promueven la formación de la pared del oocisto y conducen a la creación de esporozoítos. Los ooquistes son pequeñas fases ovoides (10-13 x 9-11 μm) y contienen dos esporoquistes redondos, cada uno con cuatro esporozoítos alargados (O'Donoghue, 2010) (Figura 2).

Este ciclo comprende dos fases, una fase sexual que ocurre en el epitelio intestinal de los felinos tanto silvestres como domésticos (Hospedadores principales) y una fase asexual llevada a cabo en hospedadores intermediarios, la mayoría, animales homeotermos (León-Jaramillo, 2018).

La fase sexual se restringe al intestino del felino, donde los bradizoítos ingeridos se liberan por digestión con pepsina y ácidos estomacales; los esporozoítos liberados invaden el epitelio intestinal y se diferencian en cinco tipos de esquizontes asexuales morfológicamente distintos, designados de A a E. Una vez en el intestino se convierte en merozoíto, la primera etapa sexual. Los merozoítos experimentan una proliferación limitada de dos a cuatro duplicaciones antes de la diferenciación en macrogametos y microgametos. Los macro y microgametos se fusionan para producir ooquistes, que desarrollan gruesas paredes impermeables y salen en las heces; en el ambiente, los ooquistes esporulan mediante mitosis y meiosis produciendo esporozoítos haploides. Un gato excreta 2 a 20 millones de ooquistes diarios y se eliminan de 3 a 10 días post-infección (Figura 2) (Dubey *et al.*, 1970).

Muchos detalles del desarrollo sexual de *T. gondii* permanecen sin respuesta, incluyendo cómo se desarrolló especificidad de huésped tan distinta. El conocimiento del ciclo sexual se debe en gran parte al examen microscópico de las células intestinales felinas infectadas. La falta de un modelo de cultivo de tejidos para estudiar el desarrollo sexual de *T. gondii* ha causado falta de análisis moleculares del parásito (Hehl *et al.*, 2015).

En los huéspedes intermediarios, *T. gondii* sufre dos fases de desarrollo asexual, en la primera, los taquizoítos se multiplican rápidamente por endodiogenia repetida en muchos tipos diferentes de células hospedadoras, la endodiogenia se desarrolla a través de la formación de dos células hijas dentro de los límites de un parásito padre maduro que se consume al final del proceso (Figura 2) (Francia y Striepen, 2014).



Fuente: Adaptación de Morrisette, 2015

Figura 3. Ciclo de vida de *T. gondii*

La mitosis inicia con la duplicación del aparato de Golgi, seguido de la duplicación de los centrosomas, la brotación se inicia con la aparición de componentes tempranos del citoesqueleto, el polo del huso se duplica y el apicoplasto se mueve por debajo de los centrosomas, alargándose a medida que los centrosomas se separan, los orgánulos comienzan a dividirse a medida que la hija se alarga. Los componentes del complejo basal se acumulan en el borde anterior de la yema y los cogollos hijos se contraen y todos los orgánulos se dividen a excepción de la mitocondria. Las vesículas secretoras y el citoesqueleto de la madre comienzan a degradarse, finalmente las yemas de las hijas emergen y la membrana plasmática de la madre se incorpora a las hijas, quedando la madre como cuerpo residual (Figura 3). (Anderson-White *et al.*, 2014; Francia y Striepen, 2014).

Los taquizoítos de la última generación inician la segunda fase de desarrollo que da como resultado la formación de quistes tisulares. Dentro del quiste tisular, los bradizoítos se multiplican lentamente (Hill y Dubey, 2018; Mercier y Cesbron-Delauw, 2015). Estos quistes tisulares tienen gran afinidad por el sistema nervioso central, la pared ocular y el músculo cardíaco o esquelético, sin embargo, en menor cantidad se pueden alojar en algunos órganos viscerales, como pulmones, hígado y riñones (Tenter *et al.*, 2000).

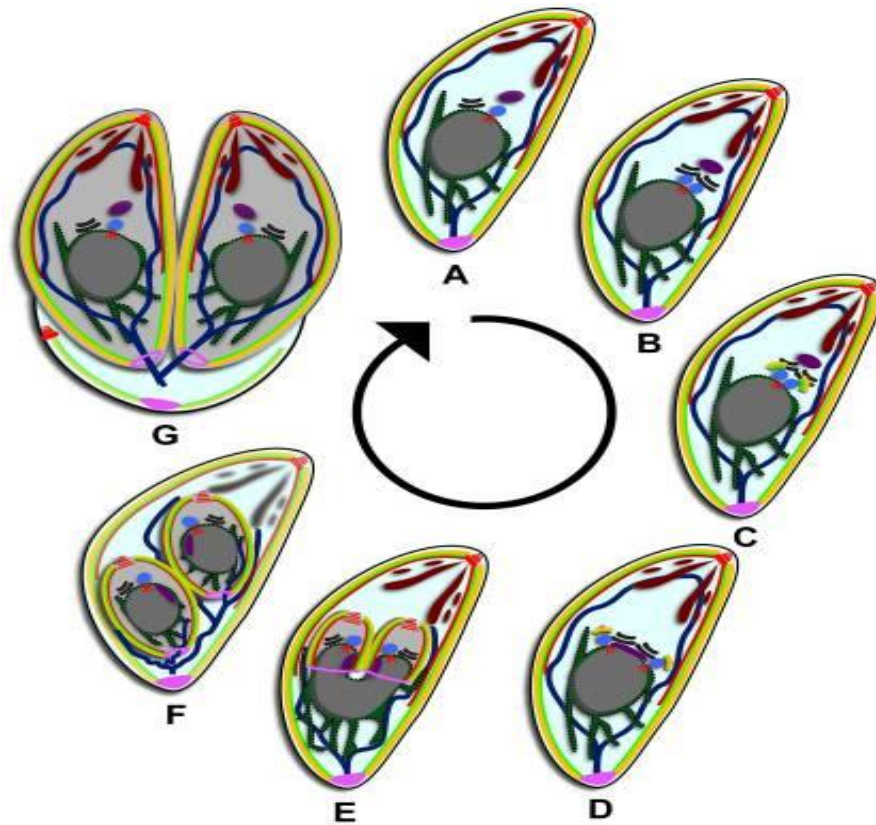
En la fase asexual, la supervivencia del *T. gondii*, depende de su capacidad para establecer quistes de bradizoítos que persistan en el huésped manteniendo la infectividad; tras la ingestión en los huéspedes intermedios, se liberan esporozoítos en el lumen del intestino delgado, donde invaden los enterocitos intestinales, los parásitos se diferencian en la forma de taquizoíto en el epitelio intestinal, donde se replican rápidamente y salen de la célula. Los bradizoítos se detectan en el epitelio intestinal y la diferenciación en taquizoítos se da dentro de las 2 horas siguientes, 48 horas después se detectan taquizoítos en los ganglios linfáticos lo que facilita su diseminación rápidamente por todos los órganos del huésped; los parásitos comienzan a invadir las células de la lámina propia y encuentran células inmunes residentes que una vez infectadas producen quimiocinas que desencadenan la migración y las funciones efectoras de las células inmunes circulantes (Figura 3) (Pittman *et al.*, 2015; Ueno *et al.*, 2014; De Egan *et al.* 2009). Los quistes que contienen bradizoítos pueden persistir durante décadas dentro del músculo estriado y el tejido del sistema nervioso central. El ciclo sexual del *T. gondii* se perpetúa si los felinos no infectados consumen huéspedes intermedios infectados crónicamente (Dubey *et al.*, 1998).

Los axonemas emergen del cuerpo celular como una extensión a los cuerpos basales, estructuralmente idénticos a los centríolos. Los cuerpos basales y los centríolos consisten en nueve cuchillas de microtúbulos triples dispuestas en forma de turbina (Riparbelli *et al.*, 2013; Azimzadeh y Marshall, 2010). La duplicación de estas estructuras se conserva con un nuevo centríolo "hijo" que emerge en ángulo recto con el centríolo "madre". Si los cuerpos basales de los microgametos se forman a partir de tripletes, los centríolos de microtúbulos singulares heredados de los zoites maduran en tripletes (expresión específica de gameto de δ y ϵ -tubulina) o los cuerpos basales de tripletes se forman de nuevo (Sinden *et al.*, 2010).

Los husos que contienen microtúbulos coordinan la mitosis en zoites de toxoplasma en etapa asexual. Los centríolos se encuentran en los polos del huso mitótico (Azimzadeh y Bornens, 2007). Durante la mitosis, los cromosomas se dividen en lados opuestos de un núcleo en forma de herradura, que luego se divide. La envoltura nuclear permanece intacta durante la mitosis, de modo que los microtúbulos del huso atraviesan el centro del conoide, una región de la membrana nuclear denso en electrones, para entrar en contacto con los

centrómeros cromosómicos. Los centrómeros y los cinetocoros asociados se retienen en el centrocono durante todo el ciclo celular (Farrell y Gubbels, 2014).

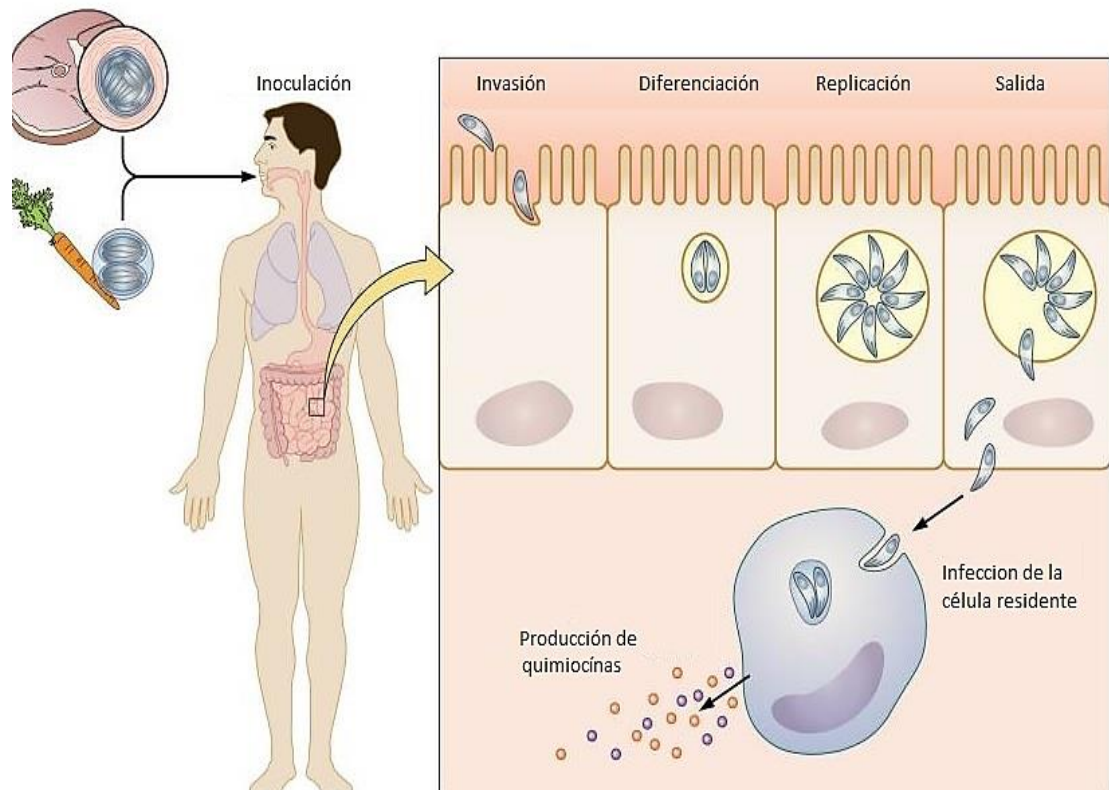
Los microgametos utilizan flagelos para llegar a los macrogametos y fertilizarlos dando origen a la formación de cigotos; poseen cuerpos basales y flagelos de arquitectura y composición proteica conservada (Hodges *et al.*, 2010).



Fuente: Anderson-White *et al.*, 2014

Figura 4. Proceso de endodiogenia *T. gondii*

En humanos, *T. gondii* se transmite por la ingesta de quistes tisulares que contienen bradizoítos; pero también se pueden adquirir mediante ingestión de oocistos que contienen esporozoítos, originados en el intestino del gato (Figura 4). Se ha considerado el consumo de carne de cerdo y cordero poco cocida, como el principal factor de riesgo para la adquisición de la toxoplasmosis (Weiss y Dubey, 2009).



Fuente: Adaptación de Pittman *et al.* 2015

Figura 5. Ciclo asexual de *T. gondii*

2.3. EPIDEMIOLOGÍA

La infección de *T. gondii* fue descrita para más de 350 especies de huéspedes (mamíferos y aves), la mayoría en estado silvestre (Tenter *et al.*, 2000). Los cambios de temperatura ambiental y los huéspedes intermediarios, están relacionados con el desprendimiento de oocistos por felinos, ya sean gatos domésticos o silvestres cerca de granjas. Una evidencia de lo escrito, la infección (principalmente por detección serológica y más raramente por detección de oocistos o quistes tisulares) ha sido probada para 31 de las 39 especies de felinos en el mundo (Dubey, 2010).

La seroprevalencia en felinos silvestres suele ser muy alta y puede alcanzar hasta el 100%. La prevalencia en huéspedes intermedios depende de la presencia de estos felinos en su entorno. Sin embargo, los procesos que promueven la infección en poblaciones de animales silvestres son altamente complejos e involucran la interacción de características físicas, biológicas y ecológicas como

las diferencias climáticas (Dard *et al.* 2017); otro factor es la susceptibilidad de la especie huésped a la infección y otro factor es el tamaño y el peso de las especies, generalmente se correlacionan con la longevidad, influyendo en la posibilidad de infección y explicando en parte la baja tasa de infección (1 a 5%) de pequeños roedores (*Mus musculus*) (Dabritz *et al.*, 2008); también la dieta y el comportamiento de alimentación de la especie huésped, muestra que la prevalencia de la infección es a menudo menor en los herbívoros que en omnívoros y carnívoros (Smith y Frenkel, 1995).

Las condiciones ambientales son un factor importante para la supervivencia de los oocistos. Los ecosistemas en condiciones húmedas pueden aumentar la supervivencia de los oocistos durante largos períodos de calor, lo que explica las altas tasas de prevalencia en países tropicales de Sudamérica, África y sudeste asiático (Bertranpetit *et al.* 2017; García y Fundora, 2014). Estudios muestran que la prevalencia excede el 60% en esos continentes (Liu *et al.*, 2012; Lehmann *et al.*, 2006). En Colombia, se encontró una alta correlación entre el promedio de lluvia y la incidencia de toxoplasmosis congénita (Gómez-Marín *et al.*, 2011).

En el caso de un país subtropical, como Francia, el riesgo de infección en gatos aumenta cuando el clima es cálido y húmedo o moderado y menos húmedo, lo que refleja la influencia de las condiciones climáticas sobre la población de huéspedes intermediarios y la supervivencia del oocisto (Afonso *et al.*, 2010). En Norteamérica, Europa, África y Asia, la zoo-población del *T. gondii* está dominada por unas pocas cepas clonales prevalentes, mientras que se observa una diversidad genética mucho mayor en Sudamérica tropical, donde las poblaciones carecen de un cuello de botella genético reciente y una estructura clonal visto en otras partes del mundo (Figura 5) (Lorenzi *et al.*, 2016; Maenz *et al.*, 2014; Dubey y Jones, 2008).

La infección de manera crónica afecta aproximadamente a un tercio de la población humana, con una prevalencia que oscila entre 10 - 90%, con una mayor incidencia en áreas tropicales con condiciones ambientales y culturales que favorecen la transmisión como se ha dicho anteriormente (Dzib-Paredes *et al.*, 2016; Pittman y Knoll. 2015; Robert-Gangneux y Dardé, 2012).

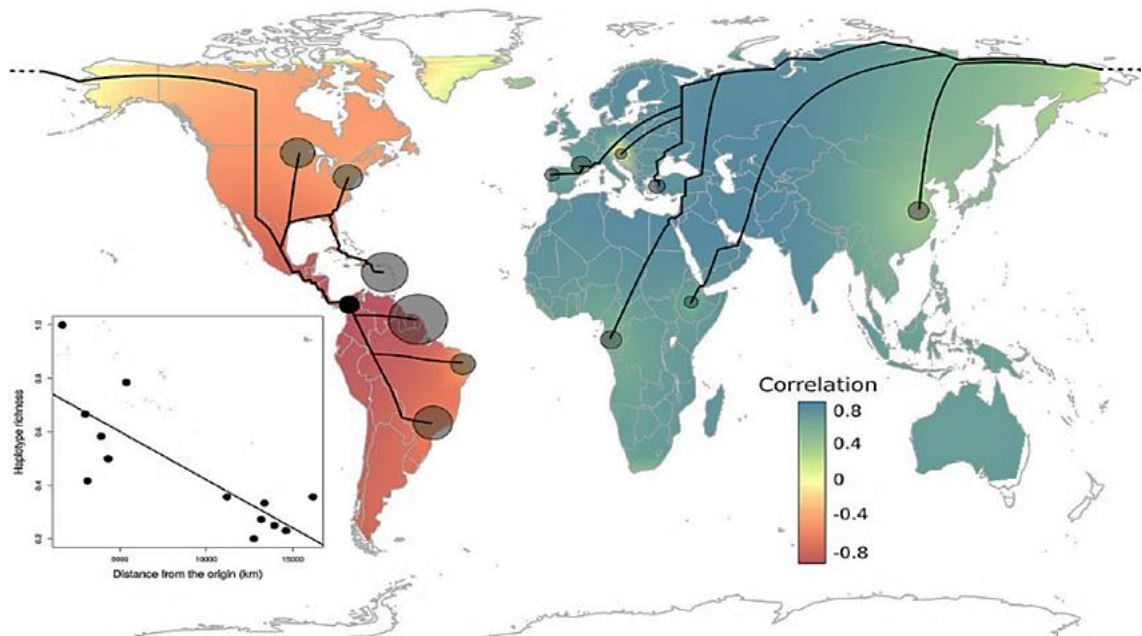
Bertranpetit *et al.* en el 2017 realizaron un estudio filogenético identificando el origen del *T. gondii* en América del Sur, y más específicamente en Colombia, encontrando que se extendía inicialmente por las Américas y luego colonizó Asia y Europa a través del estrecho de Bering; en África tuvieron dos vías de ingreso (Figura 5). A pesar de su distribución mundial y su capacidad para infectar a prácticamente todas las especies de mamíferos y aves, la diversidad genética del *T. gondii* y la variación geográfica es baja (Dubey, 2016).

El riesgo de infección por toxoplasma en la producción animal se ha reducido considerablemente mediante el sistema intensivo y control sanitario adecuado en

las granjas, manteniendo las instalaciones libres de roedores, pájaros y gatos; y alimentando los animales en producción con alimentos inocuos (Kijlstra y Jongert, 2009). Esto genera una marcada disminución en la seroprevalencia de *T. gondii* en la carne y los productos derivados. La seroprevalencia en los cerdos de consumo es ahora menor del 5% en la mayoría de los países industrializados (Dubey, 2010).

La prevalencia en las aves de corral también varía notablemente según el sistema de producción. La infección por *Toxoplasma gondii* en granjas de aves de corral tecnificado está prácticamente ausente, mientras que la seroprevalencia en pollos de campo es generalmente alta, hasta del 100%. Debido a su hábito de alimentarse cerca del suelo, los pollos libres son considerados un buen indicador de contaminación ambiental por ooquistes de *T. gondii* (Dubey, 2010).

La prevalencia en producciones de ovejas, cabras y caballos, no ha cambiado con el tiempo, debido a que la fuente de infección permanece en las pasturas. En la cría de ovinos, la seroprevalencia en Europa se correlaciona lógicamente con la edad, aumentando en corderos (17-22%) y adultos (65-89%). Las ovejas, en lugar de los cerdos, son la principal fuente de carne infectada en los países del sur de Europa. Las tasas de seropositividad reportadas para las cabras varían de 4-77% (Tenter *et al.*, 2000; Halos *et al.*, 2010).



Fuente: Bertranpetit *et al.*, 2017

Figura 6. Distribución histórica del *Toxoplasma gondii*

La infección por *T. gondii* en los bovinos sigue siendo un tema de debate. La seropositividad del ganado reportada varía de 2 a 92% (Tenter *et al.*, 2000). Los grados más altos de infección son observados en terneros durante la etapa de destete y son llevados a las pasturas, lo que indica que los terneros se infectan después de la exposición a *T. gondii* en los potreros (Opsteegh *et al.*, 2011). A pesar de las altas tasas de seropositividad, el parásito se ha detectado raramente en tejidos de vacas adultas y en fetos abortados (Dubey, 2016).

En Europa, se estimó que el consumo de carne era responsable del 30 al 63% de los casos de infección en humanos, mientras que el contacto con el suelo representaba del 6 al 17% de los casos (Jokelainen *et al.*, 2017; Said *et al.*, 2017; Cook *et al.*, 2000). Una encuesta en los mercados comerciales de carnes (cerdo, pollo y bovino) en los Estados Unidos sugirió un riesgo bajo, tal vez debido a los procesos de tratamiento de la carne, lo que podría reducir la viabilidad de los quistes (Scallan *et al.*, 2011; Dubey *et al.*, 2005).

Los ooquistes pueden permanecer viables durante largos períodos de tiempo en el agua y pueden resistir la congelación y moderadamente las altas temperaturas del agua. No son eliminados por productos químicos o tratamientos físicos, como la cloración y el ozono, aplicados en plantas de potabilización de agua (Rousseau *et al.*, 2018). Se han reportado brotes asociados con la contaminación en los embalses que suministran agua, como los descritos para el área de Greater Victoria de British Columbia, Canadá (Aramini *et al.*, 1999); en Santa Isabel do Ivaí, Brasil (De Moura *et al.*, 2006); o en Coimbatore, India (Balasundaram *et al.*, 2010), estos reportes involucraron a un gran número de pacientes. Las epidemias fueron precedidas por picos de lluvia intensa y turbidez en los embalses implicados (Robert-Gangneux y Dardé, 2012). Los mariscos son filtradores que concentran *T. gondii* y se encontró que los ooquistes se mantienen viables en diversas especies de mariscos en condiciones naturales (Putignani *et al.*, 2011).

En las áreas de juegos de los parques infantiles existe un gran riesgo para un contagio directo con el agente etiológico (Winkel *et al.*, 1990), y en segundo lugar las zonas verdes de las casas como los jardines. Torrey y Yolken, (2013) informaron que se pueden extraer 7-13 mg de tierra de debajo de las uñas después de excavar en la tierra; esta cantidad de suelo podría albergar hasta 100 ooquistes de *T. gondii*. El agua y el suelo pueden actuar como vehículos para la transferencia de ooquistes a los vegetales y frutas para el consumo humano, aunque hay pocos datos disponibles para confirmarlo. En estudios de factores de riesgo y de control de casos, el consumo de verduras o frutas crudas sin lavar fue asociado con un mayor riesgo de infección primaria (Gao *et al.*, 2012; Berger *et al.*, 2009).

Existe seropositividad a *T. gondii* en médicos veterinarios con actividades profesionales relacionadas al contacto con animales infectados (Sang-Eun *et al.*, 2014), esto se debe tener en cuenta, para evaluar el estado serológico, basado en

pruebas de anticuerpos IgG e IgM de *T. gondii* sérico, es esencial en casos que están cada vez más en riesgo de formas de enfermedad más graves, como la toxoplasmosis congénita u ocular (Villard *et al.*, 2016b).

2.4. PATOGENIA

En humanos, el *T. gondii* ingresa generalmente por la ingesta de quistes tisulares que contienen bradizoítos; pero también se pueden adquirir mediante la ingestión de oocistos que contienen esporozoítos, originados en el intestino del gato. Tradicionalmente, el consumo de carne poco cocida, particularmente de cerdo y cordero, se ha atribuido como el principal factor de riesgo para la adquisición de la toxoplasmosis (Weiss y Dubey, 2009). Por ser el *T. gondii* un parásito intracelular obligado, permanece en células huésped dentro de una vacuola parasitoforosa, físicamente separada del citoplasma de la célula huésped. La membrana de la vacuola parasitoforosa forma el límite entre el huésped y el parásito, creando un nicho para poder sobrevivir y replicarse (Clough y Frickel, 2017).

Una interacción ocurre entre *T. gondii* y las bacterias intestinales durante la infección oral. Las bacterias comensales del intestino actúan como adyuvantes moleculares para proporcionar una inmunoestimulación protectora contra *T. gondii* (Benson *et al.*, 2009). La infección por *T. gondii* produce la destrucción de las células de Paneth, que son los principales generadores de péptidos antimicrobianos en el intestino, y esto conduce a un desequilibrio microbiano en el intestino (Raetz *et al.*, 2013).

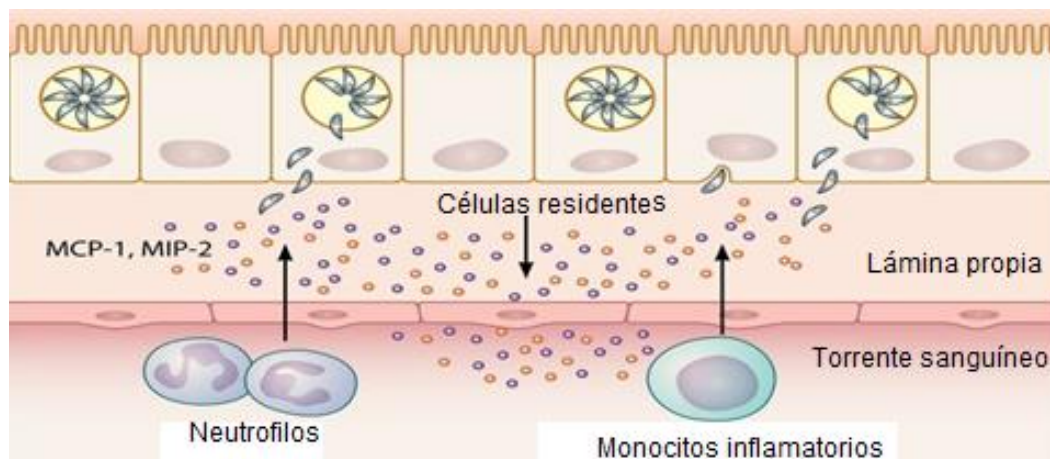
El *T. gondii* tiene dos formas para realizar su ciclo de vida, una intracelular y otra extracelular. Es esencial el cambio de estadios para la activación de la mecánica genética con ayuda RNAm, habilitando la traducción (Vijaykumar *et al.*, 2016) y translocación de las enzimas glicolíticas del citoplasma a la corteza (Pomel *et al.*, 2008). La adherencia está asociada con la motilidad en el estadio extracelular, esto se puede realizar gracias a las adhesinas y la motilidad de las micronemas, esto se requiere para el ciclo de vida cuando pretende moverse, cumpliendo los requisitos esenciales de salida para una futura invasión (Hoff y Carruthers, 2002).

Las micronemas liberan su contenido durante el proceso temprano de fijación, invasión y adhesión al huésped, así como en la salida del parásito de las células huésped. Las proteínas del cuello de las roptrias junto con las micronemas, forman la unión en movimiento que permite que el parásito ingrese al huésped, mientras que otras proteínas roptrias se liberan para modular la señalización de la célula huésped y la formación de la vacuola parasitoforosa. Las proteínas granulares densas desempeñan un papel importante en la interacción con el huésped y la supervivencia liberando su contenido cuando la invasión es prácticamente completa (Lebrun *et al.*, 2014; Black y Boothroyd, 2000).

La motilidad del *T. gondii* se basa en la secreción micronemal de las moléculas de adhesión en la zona apical y en su inserción a la membrana plasmática; en el anclaje de las moléculas de adhesión en el lado citoplásmico a los filamentos de actina corta; en la translocación apical a basal de los filamentos de actina con ayuda de la miosina; en el anclaje del motor de miosina en la membrana y la liberación de las proteínas MIC en el extremo basal (Meissner *et al.*, 2013). El deslizamiento motil es crucial para que el taquizoíto del *T. gondii* pueda invadir la célula huésped (Gubbels y Duraisingh, 2012).

La activación hacia el estadio extracelular se considera el primer paso del ciclo de vida, los iniciadores se dividen en los que actúan en presencia o en ausencia de una respuesta inmune del huésped (Tomita *et al.*, 2009). A través de las perforinas y los receptores de muerte (Fas/FasL), a la célula infectada después de haber recibido el estímulo citotóxico de las células T (CD8) (Persson *et al.*, 2007). El daño a la célula huésped produce la caída del potasio (K^+) intracelular, facilitando la salida del parásito (Moudy *et al.*, 2001). En ausencia de respuesta inmune, la replicación llega hasta la fase adulta e inicia por varios mecanismos, uno de ellos originado por el *T. gondii*, produciendo ácido abscísico (ABA). Cuando las concentraciones de ABA se elevan genera salida (Nagamune *et al.*, 2008). Sin embargo, la interferencia con la producción de ABA conduce a una mejor diferenciación de los bradizoítos, lo que indica que tiene funciones en el ciclo de vida (Blader *et al.*, 2015).

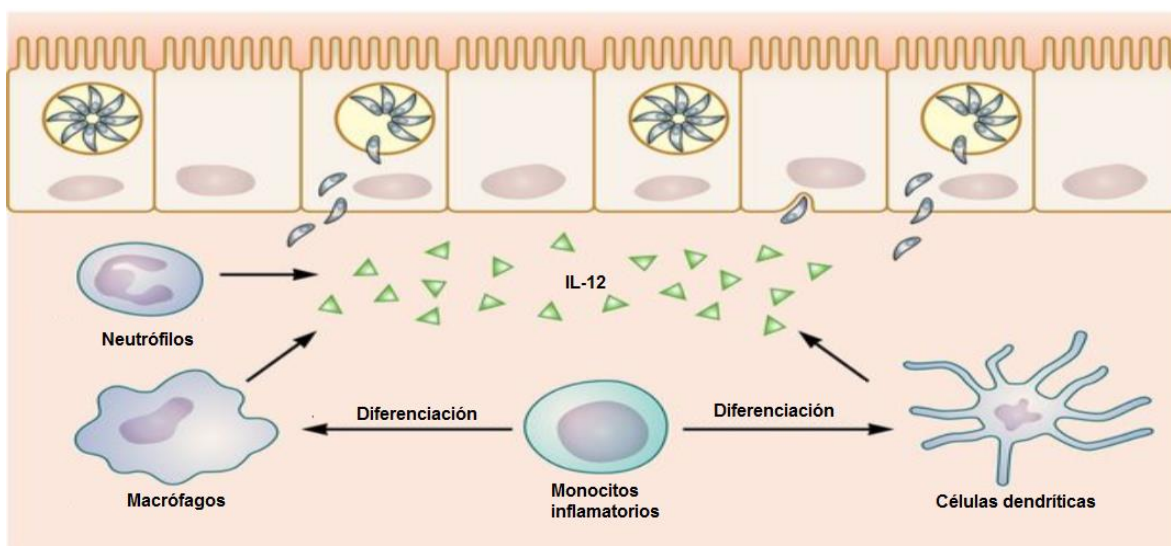
La replicación del parásito acidifica la vacuola parasitoforosa; la invasión inicia cuando la disminución del pH supera la supresión de la secreción de micronemas y la motilidad por los iones K^+ (Roiko *et al.*, 2014). El cambio de pH es esencial para la proteína 1 similar a una perforina (PLP1) y para la proteína micronémica (Proteína MIC) que se inserta en la membrana a pH bajo, fundamental para la formación de poros en membranas plasmáticas vacuolares y de la célula huésped (Ferguson y Dubremetz, 2014; Kafsack *et al.*, 2009). Tras la ingestión de oocistos se activa la primera línea de defensa del organismo y el *T. gondii* libera esporozoítos o bradizoítos en el intestino delgado que invaden los enterocitos (Miller *et al.*, 2009). Las células infectadas secretan moléculas citotóxicas como óxido nítrico y quimosinas, tales como proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), proteína inflamatoria de macrófagos -1α (MIP-1 α ; CCL3) y 1β (MIP-1 β ; CCL4), que atraen células inmunes, como neutrófilos, células dendríticas (CD), macrófagos, monocitos y células T (Figura 6) (Cohen y Denkers, 2015).



Fuente: Adaptación de Pittman & Knoll 2015

Figura 7. Reclutamiento de células inmunes circulantes

Estas células secretan citoquinas como interleuquina 12 (IL-12), que estimula la respuesta inmune de las células T CD4⁺ localizadas en la lámina propia, que se sinergizan con los enterocitos infectados para secretar citoquinas pro-inflamatorias, como interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral (TNF). El IFN- γ activa los macrófagos, CDs y los enterocitos para producir moléculas microbicidas como el óxido nítrico para poder eliminar el parásito ((Miller *et al.*, 2009; Buzoni-Gatel *et al.*, 2006) (Figura 7).

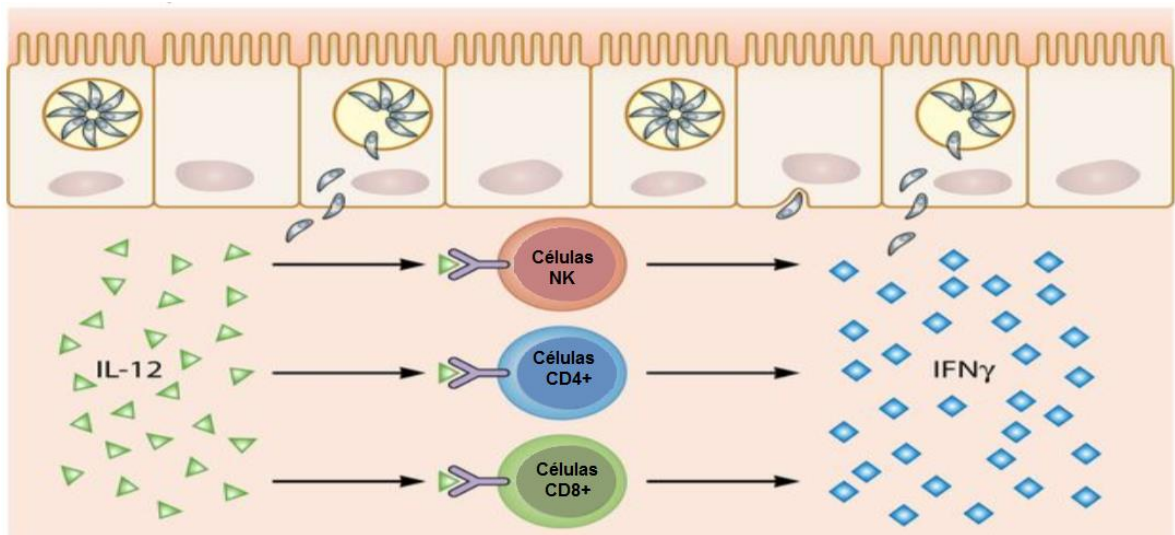


Fuente: Adaptación de Pittman y Knoll, 2015

Figura 8. Respuesta inmune pro-inflamatoria a una infección de *T. gondii*

Los enterocitos infectados con *T. gondii* también producen interleuquina 15 (IL-15), lo que inicia la respuesta inmune, pero, si no se regula, da como resultado la patogénesis (Miller *et al.*, 2009). La IL-15 se dirige a las células asesinas (NK) y NK citotóxicas, dando como resultado la producción de IFN- γ (Cohen y Denkers, 2015). La respuesta inmune a la infección con *T. gondii* se caracteriza por la generación de una fuerte respuesta de los linfocitos T helper-1 (Th-1) organizada por células T CD4+ y dominada por la producción de mediadores pro-inflamatorios incluyendo interleuquina-12 (IL-12), IFN- γ , factor de necrosis tumoral (TNF) y óxido nítrico (ON) (Maenz *et al.*, 2014). Una fuerte respuesta protectora de los Th-1, se observa al prevenir la lisis de la célula hospedadora mediada por parásitos evitando su replicación. Sin embargo, la fuerte respuesta Th-1 también puede causar daño tisular por el sistema inmune que contribuye a la patogenia de la toxoplasmosis; las células Th-17 han sido identificadas como colaboradores clave en la respuesta inmuno-patológica en el cerebro y el ojo (Furtado *et al.*, 2012).

Después de la diseminación a través del flujo sanguíneo del huésped en la infección primaria, el *T. gondii* tiene la capacidad de cruzar la barrera hemato-encefálica y formar quistes en el cerebro (Feustel *et al.*, 2012). Las CD diseminan el parásito en el cuerpo y en los órganos diana (Lachenmaier *et al.*, 2011). Como respuesta primaria, los macrófagos, granulocitos y CD secretan citocinas pro-inflamatorias, como IL-12, es decir el inductor más importante de la síntesis de IFN- γ (Maenz *et al.*, 2014). La IL-12 es crucial en la activación de las NK para producir IFN- γ , así como para impulsar la proliferación de células T CD4+ y CD8+ de tipo 1, que también producen IFN- γ (Figura 8) (Munoz *et al.*, 2011).



Fuente: Adaptación de Pittman y Knoll, 2015

Figura 9. Respuesta de Interleuquina 12 (IL-12)

Las células presentadoras de antígeno activadas y con IFN- γ apoyan la proliferación de las células T CD4+ y CD8+ que posteriormente se reclutan en los órganos afectados. Los linfocitos T CD8+ tienen acción citotóxica ya que da lisis a las células infectadas con el *T. gondii* durante la fase activa de la infección. Las células T CD4+ y los astrocitos también contribuyen a la resistencia y activan las células T CD8+ por la secreción de citocinas (Cohen y Denkers, 2015).

El óxido nítrico (ON) se produce durante el metabolismo de la L-arginina a citrulina por medio de la óxido nítrico sintasa (ONS) y es sintetizado por células involucradas en la respuesta inmune, como macrófagos, linfocitos T, células presentadoras de antígenos, neutrófilos y células NK (Miller *et al.*, 2009). Se produce a bajas concentraciones por ONS-1 y ONS-3, y tiene un papel importante en los procesos fisiológicos que actúa como un agente de relajación vascular, un neurotransmisor y un inhibidor de la agregación de plaquetas (Coleman, 2001). Una tercera isoenzima, ONS inducible (iONS o ONS-2) se activa en respuesta a citoquinas como IFN- γ , TNF y IL-1 β para producir altas concentraciones de óxido nítrico y esta es la forma asociada con la respuesta a la infección parasitaria (Miller *et al.*, 2009).

La producción de IFN- γ activada por las especies reactivas de oxígeno (ROS) en los macrófagos se ha reconocido durante años como un importante mecanismo efector anti-microbiano del sistema inmune innato (Miller *et al.*, 2009). En las ROS se incluye el radical superóxido, peróxido de hidrógeno y el radical hidróxilo, con moléculas inestables que pueden ser reactivas, en una gama de constituyentes celulares cruciales como las membranas celulares (Vieira *et al.*, 2018). Estudios han demostrado que el IFN- γ limita la disponibilidad de hierro en los enterocitos infectados con *T. gondii* e inhibe la replicación del parásito dentro de estas células. Siendo una primera línea de respuesta innata contra la infección intestinal del *T. gondii* (Suzuki *et al.*, 2014).

En la gestación se determina la forma de infección, la ingestión del ooquiste en el primer tercio de la gestación representa el mayor peligro para el feto, mientras que la infección al final de la gestación favorece la transmisión vertical al feto. La razón de esta variación en la patogenia del aborto no está clara, pero se han propuesto hipótesis, relacionadas con la respuesta inmune del huésped. Las respuestas inmunitarias tanto materna como fetal están sujetas a cambios durante el embarazo, pero se desconoce el papel preciso de la inmunidad (León-Jaramillo, 2018; Benavides *et al.*, 2017).

2.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede ser establecido clínicamente y por técnicas de laboratorio, los signos clínicos suelen ser inespecíficos y en su mayoría los pacientes son

asintomáticos, por lo que la presencia de signos no es suficiente para un diagnóstico definitivo (León-Jaramillo, 2018; Maenz *et al.*, 2014).

La detección de *T. gondii* en muestras fecales, hídricas, ambientales y de tejidos se basa tradicionalmente en el examen microscópico; sin embargo, es poco sensible o confiable. Los ooquistes pueden enriquecerse a partir de grandes volúmenes de muestras mediante filtración o centrifugación para su examen y los quistes tisulares pueden teñirse, lo que ayuda a distinguir los parásitos en las células huésped. La tinción de Giemsa, hematoxilina y eosina (HE) es simple y económica, usándose comúnmente (da Silva *et al.*, 2010). La tinción de Schiff tiñe los gránulos de amilopectina en bradizoitos. Estos métodos consumen bastante tiempo y requieren una habilidad considerable por parte del técnico para obtener resultados de detección confiables. El microscopio electrónico también se emplea para detectar quistes tisulares en el cerebro de ratón y ooquistes en el intestino delgado de los gatos infectados, pero es difícil de aplicar para su uso cotidiano (Sims *et al.*, 1989).

Se pueden usar varios sistemas de prueba diagnóstica para fines de detección de anticuerpos IgM, IgA e IgG específicos de *T. gondii* (Villard *et al.*, 2016a; Maenz *et al.*, 2014). La prueba de colorante Sabin-Feldman mide los anticuerpos IgG e IgM, y aunque se considera desde hace décadas como la prueba de oro, ahora sólo se realiza en unos pocos laboratorios (Maenz *et al.*, 2014). Los títulos máximos se alcanzan de seis a ocho semanas después de la infección y luego persisten durante toda la vida a niveles bajos, lo que indica una infección persistente (Hill y Dubey, 2018). Más frecuente es el uso de ensayos de inmuno-fluorescencia que miden inmunoglobulinas de todas las clases e imitan la cinética del título encontrada por la prueba de colorante (Dubey, 2009).

Las pruebas que discriminan entre anticuerpos IgG, IgM e IgA son: el ensayo de inmuno absorción-aglutinación (ISAGA), el ensayo inmuno-absorbente ligado a enzimas (ELISA) (Tabla 1), el ensayo de fluorescencia ligado a enzimas (ELFA) y el inmunoblot. De estos, el ELISA se usa con mayor frecuencia dada su ventaja de la automatización (Maenz *et al.*, 2014). Para validar los resultados de los ensayos serológicos, se debe tener en cuenta los antígenos utilizados por la prueba (Beghetto *et al.*, 2006). Incluso, varios ensayos que usan células del parásito intactas están disponibles comercialmente (Golkar *et al.*, 2008). Sin embargo, dado el hecho de que las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis aguda son causadas principalmente por el taquizoíto altamente replicativo en lugar de la etapa latente de bradizoíto a quiste, varios enfoques han utilizado recientemente antígenos recombinantes en ensayos serológicos para diferenciar entre toxoplasmosis aguda y latente (Dard *et al.*, 2016; Holec-Gąsior *et al.*, 2012).

Como los taquizoítos de *T. gondii* pueden invadir todas las células nucleadas, se pueden encontrar quistes en cualquier órgano. Por lo tanto, en el trasplante de órganos sólidos, la infección puede transmitirse a través de un órgano que

contiene quistes de un donante con infección adquirida en el pasado a un receptor no inmunizado (Paquet *et al.*, 2013; Robert-Gangneux y Dardé, 2012;). Este riesgo fue reconocido tempranamente como una complicación infecciosa en pacientes con trasplante de corazón en 1979 (Ryning *et al.*, 1979).

Las técnicas moleculares basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han sido útiles para la caracterización genética del *T. gondii* en humanos y animales (Quan *et al.*, 2015). A diferencia del ELISA, la tecnología de inmunotransferencia permite la determinación de la inmuno-reactividad específica de antígeno, útil cuando se analizan diferentes compartimentos anatómicos, como el ojo (Maenz *et al.*, 2014), aunque la determinación de anticuerpos séricos contra *T. gondii* no es necesaria en pacientes adolescentes y adultos con manifestaciones clínicas, permite la caracterización en laboratorio entre la infección congénita y aguda adquirida en la mayoría de los casos: la congenitalidad de la infección adquirida es probable cuando la IgG de alta avidez está presente y la IgM no pueden ser detectada (Robert-Gangneux y Dardé, 2012).

Roh *et al.* (2016) realizaron un estudio de la efectividad del diagnóstico serológico en pacientes con lesiones oculares en donde se concluyó que los títulos de IgG son más altos en promedio en pacientes con corioretinis por toxoplasmosis en comparación con uveítis no toxoplásmica que resultan ser seropositivos para *Toxoplasma* (Ozgonul y Besirli, 2016).

El diagnóstico serológico del recién nacido se hace con base en el estudio de las inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA e IgE) específicas en sangre. Las IgM, IgA e IgE no atraviesan la placenta, su detección indica producción fetal y se las utiliza como marcadores serológicos de infección congénita. La IgG atraviesa la placenta y en los niños no infectados, los títulos de IgG (origen materno), descienden hasta su desaparición total. Por el contrario, en los niños infectados los títulos se mantienen o aumentan y ofrecen un elemento diagnóstico fundamental. Al año del nacimiento el diagnóstico es definitivo, el niño será considerado libre de infección cuando las IgG específicas no sean detectables en su sangre. La persistencia de las IgG confirma la infección prenatal (Pomares y Montoya, 2016; Gras *et al.*, 2004).

La detección de infección crónica con *T. gondii* en animales se basa principalmente en ensayos serológicos (León-Jaramillo, 2018). No existe una prueba estándar eficiente para el cribado en la gran diversidad de especies hospedadoras. La sensibilidad y la especificidad de las técnicas dependen de la especie animal, y los valores de corte son difíciles de establecer debido a que faltan los sueros de referencia de animales infectados experimentalmente (Robert-Gangneux y Dardé, 2012). Incluso cuando estos sueros están disponibles para una especie, es posible que no reflejen las condiciones naturales, ya que los animales experimentales a menudo se infectan con dosis altas y, a veces, a través de rutas no naturales, que pueden inducir títulos de anticuerpos excesivamente altos.

Tabla 1. Estrategias de diagnóstico para la toxoplasmosis

Paciente	Enfermedad Evidente	Diagnóstico o apropiado	Técnica	Muestra
Inmunocompetentes, receptor de trasplante, mujer embarazada	Infección primaria o determinación del estado inmunológico	Serología	Rutina: detección de IgM/IgG Complementaria: Avidamiento de IgG, detección de IgA, Test de coloración, Western Blot (immunoblot) e ISAGA	Suero
Feto	Infección primaria maternal	Diagnóstico prenatal basado en detección parasitaria	PCR, Cultivo en ratones	Fluido amniótico
Recien nacido	Infección primaria maternal	Serología, detección parasitaria	PCR, cultivo en ratones, detección de IgM, IgG y IgA, Western Blot comparativo	Placenta, Sangre del cordón umbilical, Suero de la sangre del cordón umbilical, Suero de recién nacido y madre en paralelo
Inmunodeficiente	Toxoplasmosis cerebral o diseminada	Detección parasitaria	PCR, Cultivo Celular, Cultivo	Sangre, Tejidos infectado

			en ratones e histopatología	s
Inmunodeficiente	Retinocoroiditi s	Serología	Western blot comparativo, Coeficiente de Goldman-Witmer	Humor acuoso y suero en paralelo

Fuente: Tabla modificada de Robert-Gangneux y Dardé, 2012

Actualmente, la prueba de aglutinación modificada (AGM) parece ser la prueba más adecuada para un gran número de especies (Zhu *et al.*, 2012; Dubey, 2010), pero se han desarrollado ensayos ELISA específicos para algunas especies de animales domésticos. Estas pruebas serológicas se desarrollaron primero para el análisis del suero pero se han adaptado para el análisis del jugo de carne para evaluar el riesgo de *T. gondii* en la carne (Halos *et al.*, 2010).

En un estudio serológico de toxoplasmosis durante un brote en la Columbia Británica, Canadá, el 46,4% de 153 muestras positivas mediante el test Platelia IgM Toxoplasma (IgM negativa en laboratorio) dieron negativo mediante prueba de colorante Sabin-Feldman (IgG) que implica falsamente las IgM elevadas entre pacientes sin evidencia serológica de infección por *T. gondii* (Liesenfeld *et al.*, 1997). Estos dos fenómenos (persistencia de Toxoplasma IgM positiva en algunos pacientes con infección crónica y resultados falsos positivos) son bien conocidos en los laboratorios, del número de posibles interpretaciones erróneas que resultarían de considerar positividad IgM como el único marcador de una infección aguda (Dhakal *et al.*, 2015). En Corea del Sur se realizó un estudio que busca el genotipificado del *T. gondii*, encontrándose un genotipo de tipo I (Hong *et al.*, 2017).

2.6. SIGNOS CLÍNICOS

La infección del *T. gondii* puede ser asintomática o latente, originando quistes tisulares; o puede ser sintomática, de la cual, los recién nacidos infectados congénitamente y los pacientes inmuno-comprometidos son quienes tienen mayor sintomatología de infección severa (Ramírez-Crescencio *et al.*, 2013; Carne *et al.*, 2002). La mayoría de las infecciones permanecen asintomáticas o se manifiestan con síntomas leves similares a la gripe; sin embargo, pueden ocurrir formas severas (Maenz *et al.*, 2014).

La toxoplasmosis congénita se desarrolla cuando una mujer contrae una infección primaria durante el embarazo (Moncada y Montoya, 2012). Estudios clínicos demuestran que hasta el 20% de éstas son de transmisión transplacentaria, y que

el 27% de los recién nacidos infectados desarrollan síntomas específicos (Li *et al.*, 2014). Dependiendo de la edad gestacional del feto, la infección puede desarrollar retinocoroiditis, microftalmia, ceguera, calcificaciones cerebrales, discapacidad psicomotora y neurológica, microcefalia, hidrocefalia y muerte intrauterina (Wilking *et al.*, 2016; Halonen y Weiss, 2013). Los niños nacidos de una madre infectada en el primer trimestre tienen alta probabilidad de secuelas, mientras que 80% de los niños que se infectan durante el tercer trimestre nacen asintomáticos. Todos los recién nacidos con toxoplasmosis congénita requieren tratamiento, incluyendo los que nacen asintomáticos para evitar el riesgo de desarrollo de secuelas tardías (Carral *et al.*, 2018)

La multiplicación de los parásitos induce a focos de necrosis e inflamación, lo que produce anomalías importantes en el cerebro y los tejidos oculares (Robert-Gangneux y Dardé, 2012). Los focos necrosados infectados pueden bloquear el acueducto de Sylvius, originando una hidrocefalia de los ventrículos laterales (Connolly *et al.*, 2017). Estas lesiones se calcifican aún más y se pueden detectar mediante ecografía transfontanelar o rayos X craneales (Robert-Gangneux y Dardé, 2012). Las principales secuelas incluyen retraso mental, convulsiones, microcefalia, hidrocefalia, sordera y deficiencia psicomotora (Torgerson y Mastroiacovo, 2013). Las lesiones oculares también son más graves al principio del embarazo, donde pueden observarse microftalmia, cataratas, aumento de la presión intraocular, estrabismo, neuritis óptica y necrosis de la retina (Roh *et al.*, 2016), así como uveítis y retinocoroiditis (Maenz *et al.*, 2014), que pueden llevar a la ceguera si afectan las lesiones retinianas la mácula durante el segundo trimestre de gestación, la infección fetal puede ser mortal (Robert-Gangneux y Dardé, 2012). Los ultrasonidos ecográficos pueden revelar áreas hiperecogénicas en el mesenterio, hepato-esplenomegalia o calcificaciones cerebrales (Guo *et al.*, 2017). Las manifestaciones clínicas pueden incluir epilepsia, anemia, trombocitopenia, erupción cutánea, daño hepático, neumonitis o retinocoroiditis (Robert-Gangneux y Dardé, 2012).

Aunque la mayoría de infecciones congénitas resultan de infecciones primarias en el embarazo, la transmisión del parásito puede ocurrir en raras ocasiones en mujeres inmuno-competentes previamente inmunizadas que se reinfectan con *T. gondii* durante la gestación (Chaudhry *et al.*, 2014; Kodjikian *et al.*, 2004). Existen casos que revelan que la reinfección es debida a una cepa atípica generando toxoplasmosis congénita grave, lo que aumenta la acción en tomar medidas de prevención en infecciones primaria incluso en mujeres embarazadas previamente inmunizadas, particularmente en casos de viajes a áreas donde genotipos atípicos circulan en zonas tropicales (Vijaykumar *et al.*, 2016; Elbez-Rubinstein *et al.*, 2009).

En los hospederos inmuno-comprometidos con defecto de las células T e IFN- γ , las manifestaciones de los signos clínicos son evidenciables (López-Yglesias *et al.*, 2018), por ello la importancia de la toxoplasmosis en salud pública radica en la

gravedad de la infección congénita y sus secuelas. Para cualquier país es importante establecer el riesgo para la población con el fin de establecer la necesidad de programas de control y prevención (Barrera *et al.*, 2002).

La infección primaria adquirida es asintomática en más del 80% de los casos de sujetos inmuno-competentes en países tropicales y subtropicales (Gilbert y Petersen, 2017). En los casos restantes, los pacientes pueden experimentar fiebre o linfadenopatía cervical, asociada con mialgia, astenia u otros signos clínicos inespecíficos (Hill y Dubey, 2018). La linfadenopatía y la astenia pueden persistir durante varias semanas, imitando la mononucleosis infecciosa (Robert-Gangneux y Dardé, 2012).

En algunas ocasiones, corioretinitis toxoplásmica con discapacidad visual puede revelar una infección primaria (Torrey y Yolken, 2013). Aunque se pensaba que la toxoplasmosis ocular era el resultado de una infección congénita. En un estudio retrospectivo de Delair *et al.* (2008) 100 de 425 (23.5%) casos consecutivos de toxoplasmosis ocular se atribuyeron a toxoplasmosis adquirida.

Síntomas visuales de la toxoplasmosis aguda como retinocoroiditis son secundarias a la vitritis, a partir de la afectación de la mácula o del nervio óptico. La pérdida de visión puede ser permanente debido a la formación de una cicatriz macular o atrofia óptica, y hasta el 24% de los pacientes puede tener una visión de 20/20 o menos en al menos un ojo (Kim *et al.*, 2013). Esta cicatriz de toxoplasmosis se puede asociar con una pérdida de visión severa y pérdida de campo visual cuando se produce cerca del disco óptico (Harrell y Carvounis, 2014). *T. gondii* es identificado como el que más origina uveitis y es responsable del 85% de los casos en el sudoeste de Brasil (Silveira *et al.*, 2001). En Sudamérica, varios estudios han demostrado una mayor incidencia y gravedad de la corioretinitis en Brasil (Gilbert *et al.* 2008) o Colombia, tanto durante infecciones primarias de personas inmuno-competentes como en infantes con infección congénita (Moncada y Montoya, 2012).

Existen cepas con genotipos atípicos que pueden ser responsables de infecciones graves o letales en sujetos inmuno-competentes, que pueden tomar la forma de neumonías, miocarditis, meningoencefalitis o polimiositis (Robert-Gangneux y Dardé, 2012). Los datos recopilados a través de Recursos Biológicos del Centro Nacional de Referencia de la Toxoplasmosis (Limoges, Francia) mostraron que entre las pocas infecciones letales o graves ocurridas entre 2007 y 2010 en Francia, 7 de cada 10 estaban relacionadas con genotipos atípicos adquiridos en la Guyana francesa (Carme *et al.*, 2002).

Los individuos inmuno-comprometidos infectados con *T. gondii* son asintomáticos y mantienen ésta infección de por vida, la reactivación de los focos neurológicos latentes puede dar lugar a encefalitis. Sin embargo, estudios sugieren que estas

infecciones asintomáticas pueden tener efectos sobre el comportamiento y otros procesos fisiológicos (Halonen y Weiss, 2013).

En forma contraria, la toxoplasmosis siempre es potencialmente mortal en pacientes inmuno-comprometidos, cualquiera que sea la cepa (Jayakumar *et al.*, 2013). Existen varios factores responsables para que la inmunidad celular disminuya y llegue a que la toxoplasmosis sea grave, entre éstas el VIH (Virus de la inmunodeficiencia humana) y las terapias inmunosupresoras (López-Yglesias *et al.*, 2018). En el mundo, entre el 10 y el 40% de las personas infectadas por VIH tienen anticuerpos contra *T. gondii* (Pereira-Chiocola *et al.*, 2009). En pacientes con VIH, la incidencia está relacionada con el recuento de células T CD4+ con un riesgo creciente cuando el recuento cae por debajo de 100 células/ μ L (Connolly *et al.*, 2017). La encefalitis toxoplásmica es la manifestación clínica más predominante en estos pacientes (Rodrigues *et al.*, 2016) y puede dar lugar a diversos síntomas, que van desde dolor de cabeza, letargo, descoordinación, hemiparesia, pérdida de memoria, demencia o neuritis periférica, generalmente asociado con hipertermia. También pueden estar involucrados otros órganos, ya sean órganos diana para el enquistamiento o posibles sitios de reactivación de los quistes, ya que se infectan de forma secundaria después de la diseminación de parásitos desde un sitio de reactivación inicial (Robert-Gangneux y Dardé, 2012).

Después del cerebro, los órganos involucrados más frecuentemente son los pulmones (Maguiña *et al.*, 1998), los ojos (Maenz *et al.*, 2014) y el corazón (Dayan *et al.*, 2015), resultando en miocarditis, pero se ha encontrado *T. gondii* en muchos otros sitios, como hígado, páncreas (Pastorello *et al.*, 2018), médula ósea, vejiga (Albarillo y O'Keefe, 2016), nódulos linfáticos, riñones, bazo y piel (Pastorello *et al.*, 2018; Rand *et al.*, 2015).

2.7. TRATAMIENTO

El tratamiento quimioterapéutico se realiza en mujeres embarazadas y en niños con toxoplasmosis congénita. El objetivo principal de la administración de medicamentos es prevenir la transmisión transplacentaria del parásito o tratar a un feto infectado (Antczak *et al.*, 2016). El tratamiento clásico se basa en la utilización de medicamentos antibacterianos como sulfadiazina, espiramicina y clindamicina o antipalúdicos como pirimetamina y autovacunas. Estos medicamentos se usaron inicialmente en el tratamiento de infecciones causadas por una variedad de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas o por el *Plasmodium spp* y luego fueron reutilizados para la toxoplasmosis (Tabla 2) (Andrews *et al.*, 2014).

La terapia de primera elección implica una combinación de piramidemina y sulfadiazina, que inhiben la ruta del folato del *T. gondii* (Wei *et al.*, 2015). Sin embargo, este régimen terapéutico requiere largos períodos de dosificación y

puede estar limitado por erupción cutánea, leucopenia, nefrotoxicidad, teratogenicidad y kernícterus en recién nacidos (Kaplan *et al.*, 2009).

Por lo general, no se requiere tratamiento farmacológico a menos que exista una enfermedad clínicamente grave o persistente u otros síntomas como neumonitis, miocarditis, meningoencefalitis o polimiositis, la práctica actual es tratar a estos pacientes con pirimetamina y sulfadiazina durante 2-4 semanas (Georgiev, 1994).

Rajapakse *et al.* (2013) realizaron tres ensayos clínicos, realizados de forma aleatoria, donde eran controlados con placebo y otros con antibióticos sistémico. Curiosamente, dos de estos estudios se realizaron hace casi 40 años, utilizando ocho semanas de pirimetamina y trisulfapirimidina versus un placebo en pacientes con retinocoroiditis aguda por *T. gondii* y cuatro semanas de pirimetamina en comparación con placebo en pacientes con uveítis aguda por cualquier causa. Clasificándose como tratamiento clásico frente al tratamiento de la toxoplasmosis variando en el tiempo de duración de los la farmacoterapia (Maenz *et al.*, 2014). Frente a una toxoplasmosis ocular el componente farmacológico ideal debe ser en primer lugar parasitocida; poseer una buena concentración en el globo ocular y ser capaz de penetrar las paredes del quiste, siendo eficaz contra los bradizoítos y taquizoítos, sin efectos adversos (Garweg y Stanford, 2013).

Tabla 2: Farmacodinámica de los fármacos contra el *Toxoplasma gondii*

Efecto en la célula	Inhibición	Farmaco
Biosíntesis del ácido fólico	Dihidropteroato sintasa	Sulfadiazina, sulfametaxazol y otras sulfonamidas, Dapsona.
	Dihidrofolato reductasa	Pirimitamina, trimetoprim
Síntesis de proteína	Unidad ribosomal 50s	Antibióticos Macrólidos: espiramicina y otros. Antibióticos Lincosamida: Clindamicina y otros.
Transporte de electrones mitocondrial	Complejo Citocromo bc1	Atovaquona

Fuente: Tabla modificada de Antczak *et al.*, 2016

En embarazadas, antes de que el feto se infecte con *T. gondii*, se administra espiramicina dando una protección contra la transmisión transplacentaria del parásito en el primer tercio de la gestación. El uso de este antibiótico macrólido es seguro, sin embargo, el fármaco tiene una mala distribución a través de la placenta (Antczak *et al.*, 2016). Por esa razón, cuando la infección del feto se confirma mediante métodos de diagnóstico, el tratamiento con espiramicina debe reemplazarse por una combinación de pirimetamina y sulfadiazina combinado con ácido fólico, sin embargo, estos medicamentos no se deben administrar antes del final del primer trimestre de la gestación ya que posiblemente posea propiedades teratogénicas (Paquet *et al.*, 2013). En mujeres infectadas con *T. gondii* después de la semana 18 de embarazo y en madres con sospecha de infección en el segundo y tercer trimestre de gestación, pueden usarse pirimetamina y sulfadiazina como agentes profilácticos (Antczak *et al.*, 2016).

Radke *et al.* (2018) evaluaron 80 compuestos que se usan como terapia actual para la malaria, o que están en etapa avanzada de desarrollo, por su capacidad de inhibir el crecimiento del *T. gondii*. Los fármacos 4-amino y 8-aminoquinolinas, mostraron muy poca actividad contra *T. gondii*, concluyendo que la identificación de nuevos tratamientos para la toxoplasmosis requerirá un esfuerzo concertado para identificar inhibidores potentes de los objetivos esenciales en este organismo.

Aunque *T. gondii* es incapaz de sintetizar esteroides a través de la vía del mevalonato, presente en animales y hongos, este protozoo puede incorporar isoprenoides del metabolismo del colesterol del huésped, usándolos para la síntesis de membranas, especialmente la vacuola parasitoforosa (Li *et al.*, 2013). Existen fármacos que pueden inhibir la síntesis del colesterol que se produce a través de mevalonato impidiendo los procesos iniciales de biosíntesis isoprenoide (Sanfelice *et al.*, 2017), las posibles alteraciones morfológicas promovidas por lovastatina y actividad directa de simvastatin en macrófagos murinos infectados con *T. gondii* (Cortez *et al.*, 2009). La pravastatina y la simvastatina mostraron una reducción significativa en el número de parásitos unidos a las células HeLa, el número de células infectadas y la inhibición de la proliferación intracelular, lo que sugiere el potencial directo e indirecto de estas drogas contra *T. gondii* (Sanfelice *et al.*, 2017).

El *T. gondii* posee un número limitado de proteasas C1 de cisteína de la familia Clan CA: una catepsina B (TgCPB) (Que *et al.*, 2002), una catepsina L (TgCPL) (Huang *et al.*, 2009) y tres catepsinas de C (TgCPC1, C2 y C3) (Que *et al.*, 2007). Las catepsinas son importantes en la invasión de las células hospedadoras por el *T. gondii* y el mantenimiento de la infección crónica (Di Cristina *et al.*, 2017; Que *et al.*, 2002). El inhibidor de vinilsulfona, K11777 (N-metilpiperazina-fenilalanil-homofenilalanil-vinilsulfona fenilo), tiene actividad contra los protozoos que poseen catepsina B (Goodson *et al.*, 2012; O'Brien *et al.*, 2008). Un estudio de Chaparro *et al.* (2018) mostró que las muestras control tenían un promedio de 20,8% de fibroblastos infectados, y los pocillos con K11777 tenían 5,8% de fibroblastos

infectados, lo que representa una reducción relativa del 71% y que TgCPB y TgCPL son farmacologías dianas válidas en *T. gondii* y brindan más apoyo a la importancia de desarrollar K11777 como una nueva droga antiparasitaria.

Los tratamientos tradicionales inhiben la replicación del parásito y protegen los órganos contra el daño, pero no pueden eliminarlo completamente del organismo del huésped. Además, los medicamentos anti-toxoplásmicos causan numerosos efectos secundarios, a veces graves (Kaplan *et al.*, 2009). El tratamiento con atovacuona (hidroxi-1,4-naftoquinona), un análogo de la ubiquinona protozoaria, afecta selectivamente las funciones del citocromo bc1 de *T. gondii* (Donald, 2007). La terapia con este medicamento es bastante segura para el humano, sin embargo, la baja biodisponibilidad de la atovacuona puede reducir la efectividad del medicamento (Bodaghi *et al.*, 2012).

Para desarrollar nuevos tratamientos para la toxoplasmosis, algunos autores han explorado estrategias que implican la inhibición de los componentes enzimáticos de los procesos celulares dependientes del calcio en el parásito, que son necesarios para la invasión y salida de las células del huésped (Vidadala *et al.*, 2016). La proteína quinasa 1 dependiente del calcio de *T. gondii* (TgCDPK1) es un objetivo particularmente prometedor para el ataque por su papel en el deslizamiento y la motilidad hacia la célula hospedadora (Kieschnick *et al.*, 2001). La búsqueda de nuevos medicamentos incluye dos enfoques, basados en la experimentación teórica seguido de la identificación del parásito y de la célula hospedadora, basándose en el nuevo enfoque del diseño farmacológico en el análisis del genoma y proteoma del parásito (Müller y Hemphill, 2013). La primera estrategia sigue siendo una fuente importante de fármacos de elección y la siguiente sección proporciona una breve descripción de los estudios recientes relacionados con los agentes anti-toxoplasmáticos a nivel molecular (Antczak *et al.*, 2016). La observación de compuestos anti-toxoplasmáticos prometedores comprende una exhaustiva metodología como pruebas *in vitro* adecuadas (microscópico, colorimétrico, molecular y otros) y la cuantificación de la eficacia del fármaco, generalmente realizada mediante la determinación de CI50 (la mitad concentración máxima inhibitoria), una interacción constante que permite una comparación entre diferentes compuestos en el mismo sistema de prueba, identificación de proteínas diana sobre el compuesto a investigar (Müller y Hemphill, 2013).

Los compuestos derivados de plantas son una alternativa a los medicamentos sintéticos (Antczak *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2016) de creciente interés mundial. Estudios *in vitro* mostraron que la infusión de té de *Artemisia annua* disminuyó la penetración de los taquizoítos en los fibroblastos humanos hasta un 75% y redujo la replicación intracelular del parásito hasta un 55%, de una manera dosis-dependiente (De Oliveira *et al.*, 2009). Experimentos recientes realizados *in vivo* con un derivado del tiazol semisintético de artemisinina CPH-4 146, demostraron su modesta eficacia en la toxoplasmosis aguda y crónica en ratones (Schultz *et*

al., 2014). Una fuente potencial de anti-*T. gondii* son los extractos herbales de *Sophora flavescens* y *Zingiber officinale*. Ambos extractos han mostrado una alta selectividad hacia la cepa de *T. gondii* RH. Particularmente en el caso de *Zingiber officinale*, el valor de CI50 determinado para *T. gondii* fue diez veces menor que CI50 para las células HeLa (Choi *et al.*, 2008). La *Eurycoma longifolia* (Kavitha *et al.*, 2012), el extracto de *Dictamnus dasycarpus* (Hong *et al.*, 2014) y la oleuropeína aislada de la *Fraxinus rhynchophylla* (Jiang *et al.*, 2008) revelaron importante actividad anti-toxoplásmica, donde el extracto de *D. dasycarpus* mostró una selectividad aún mayor que los tratamientos tradicionales.

En esta década, la investigación farmacológica de la planta *Sophora flavescens* ha avanzado mucho y se ha extendido a la aplicación clínica (Zhang *et al.*, 2016). Los principales componentes activos funcionales de la *Sophora flavescens* se han relacionado con la presencia de alcaloides Sophora, como oxiatrina (OM) y matrina (ME) (Miao *et al.*, 2001).

Otra alternativa se encuentra en los venenos animales, la literatura informa los efectos antiparasitarios de la toxina BnSP-7, un homólogo de Lys49 fosfolipasas A2 (PLA2) del veneno de serpiente *Bothrops pauloensis*, en *T. gondii* (Borges *et al.*, 2016). Las fosfolipasas A2 (PLA2) son las más prominentes entre las diferentes proteínas presentes en los venenos de serpiente que han mostrado efectos antiparasitarios (De Moura *et al.*, 2014). El pre-tratamiento hacia los taquizoítos de *T. gondii* con BnSP-7 redujo significativamente la adhesión de estos parásitos a las células HeLa (Borges *et al.*, 2016). El proceso de invasión del parásito implica una interacción del parásito con la membrana de la célula huésped (Blader y Saeij, 2009), BnSP-7 tiene un efecto potencial en este proceso al causar interferencia en la membrana parasitaria, al disminuir la adhesión y, en consecuencia, la invasión del parásito en la célula huésped (Thais *et al.*, 2016).

2.8. SITUACIÓN EN COLOMBIA

En Colombia, más de la mitad de las mujeres embarazadas tienen anticuerpos anti-toxoplasma, lo cual indica una alta exposición y circulación del parásito en el país (Díaz *et al.*, 2015). Este riesgo es mayor en adolescentes, quienes tienen un riesgo de seroconversión de 1,5 %, y es menor para las gestantes de 35 o más años, quienes tienen un riesgo de seroconversión de 0,7 % (Cortés *et al.*, 2012). Un estudio en Colombia también agrega que hubo una tasa de letalidad del 25% en niños no tratados antes de nacer en hospitales y centros de diferentes niveles (Díaz *et al.*, 2015). Gómez-Marín *et al.* (2000) encontraron que la toxoplasmosis sintomática genera un impacto significativo en niños, teniendo en cuenta, que la mayoría de casos son asintomáticos al nacimiento y que no existen programas de control en nuestro país.

Según una encuesta seroepidemiológica realizada por Oyola *et al.* (2006) en Villavicencio, Meta, se determinó en Médicos veterinarios una seropositividad del 4,6% para IgM, del 44,1% IgG y 2.32% para IgM-IgG, que sugiere una presentación endémica, asociada posiblemente a deficientes medidas higiénico sanitarias y hábitos alimenticios.

En un estudio realizado en Valledupar (Cesar) con 300 mujeres embarazadas con permanencia mayor a dos años en la ciudad, encontraron una seroprevalencia del 58% pertenecientes en un 64,6% al estrato 1, de las cuales el 80,6% eran amas de casa, encontrándose como factor de riesgo el consumo de alimentos en restaurantes (Jacome, 2007).

En el estudio epidemiológico de Franco (2015) en plantas de beneficio de Bogotá D.C, se encontró una prevalencia del *T. gondii* del 43,9% en carne, siendo del 36,7% en bovinos, 40% en porcinos y 55% en aves; siendo mayor a la encontrada por Uribe *et al.*, (2011) y Campo (2014) en el país, 32,4% y 32% respectivamente.

Con la llegada del virus Zika se generó un problema de salud pública complejo, no resuelto, ya que como el toxoplasma en su mayoría es asintomático se podía pasar como brote de Zika (Rodríguez-Morales, 2016). Este, desvió la atención durante 2015-2016. Siendo causante de infección congénita y compromiso neurológico grave similar a toxoplasmosis, ha tenido mayor impacto en Brasil y Colombia, países con una carga importante de toxoplasmosis. En Colombia, se estima una letalidad cercana al 20% (Alvarado-Socarras *et al.*, 2017).

En la vereda de Fugiado del municipio de Istmina, departamento del Chocó, sobre la cuenca la río Atrato y San Juan, zona selvática de difícil acceso, donde no se cuenta con agua potable y se preseta una inadecuada manipulación y cocción de los alimentos, sumado al consumo de carne de animales selváticos, factores de riesgo asociados a la transmisión de toxoplasmosis se reporto el caso de una mujer de 72 años, ama de casa, sana, sin antecedentes ni evidencia de infecciones recurrentes como tampoco enfermedades metabólicas, este caso tuvo un desenlace fatal (Cortés y Aguirre, 2018).

Debido a que la toxoplasmosis no es considerada una enfermedad de reporte obligatorio ante los entes de control, resulta difícil conocer la prevalencia en Colombia y en el Meta. Sin embargo por medio de entrevistas realizadas a estudiantes del programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad de los Llanos, se pudo conocer el caso de tres estudiantes que tras presentar molestias visuales y tras la evaluación medica tuvieron títulos de anticuerpos contra *T. gondii*, siendo diagnosticados con toxoplasmosis en fase ocular. (Entrevista personal)

También se conoció el caso de un hombre de 46 años de edad, en Villavicencio, quien consulta por dolor muscular, cefalea y fiebre; se le tomó un cuadro hemático

en el que se evidencia linfocitopenia y trombocitopenia, por lo que se le realiza una prueba de dengue, con resultado negativo. El hombre sigue en controles médicos con el fin de realizar un diagnóstico de su enfermedad, durante éste tiempo el paciente desarrolla linfadenomegalia en la región del cuello (Figura 9), por lo que se ordena realizar una ecografía de la zona afectada en donde se observó imágenes ganglionares reactivas en los niveles cervicales Ib, la IIa, IIb y III bilateral, a raíz de lo que se ordenan nuevos exámenes diagnósticos como citomegalovirus, VIH y toxoplasmosis.

Por medio de electroquimioluminiscencia se hayan anticuerpos IgG toxoplasma (4508 UI/mL), se realiza una nueva prueba confirmatoria ACS IgM con títulos de 119; siendo su diagnóstico definitivo adenopatía cervical toxo IgG-IgM positivo tres meses después de presentar los primeros síntomas y se ordena el plan terapéutico con pirimetamina+sulfadoxina (tabletas 25+500 mg) y se ordenan pruebas complementarias para evaluar el estado del hígado y los ojos, órganos diana de esta infección. Después del tratamiento y tras descartar la afectación de otros órganos, se toman nuevos exámenes de control en donde se observa una disminución en los títulos IgG-IgM toxoplasma. (Entrevista personal)



Figura 10. Inflamación de ganglios

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El ser humano al estar en contacto muchas especies animales, tiene la gran posibilidad de estar en contacto directo con sus parásitos y enfermedades, el *Toxoplasma gondii* es una de ellas. Ocasionando un gran efecto en la salud pública de las zonas de mayor concentración demográfica. Este parásito evolucionó para tener una gran disponibilidad de hospederos intermediarios, el huésped definitivo es el gato o miembros de su familia, al ingerir alguna de las formas del parásito surgen en las células epiteliales del intestino, eliminándose en sus heces millones de ooquistes. Los humanos llevan más de 8.000 años teniendo al gato doméstico como compañero en los hogares, convirtiendo la toxoplasmosis en una zoonosis mundial, se pueden infectar animales herbívoros, omnívoros y carnívoros, en estos últimos es frecuente la presencia de quistes tisulares.

La tenemos muy presente pero el manejo clínico de ella es muy limitado, pero al identificar la forma primaria y aguda en una mujer embarazada se convierte en una herramienta esencial para el diagnóstico y el tratamiento de la toxoplasmosis congénita. En cuanto a las personas inmuno-comprometidas, sería de mayor importancia hallar las formas crónicas en el tejido para evitar y tratar las complicaciones de la enfermedad. Además, el conocimiento de la distribución geográfica del *T. gondii* es un aspecto importante para la generación de datos epidemiológicos y estrategias preventivas de este parásito.

La prueba de serología Elisa, es un método de alta sensibilidad y especificidad en la detección de anticuerpos de toxoplasma. La mayor incidencia de anticuerpos es la de IgG, esto refleja que las pacientes estuvieron expuestas al parásito de toxoplasma antes del producirse el embarazo. En la mayoría de los hogares de las embarazadas hay mascotas como perros y gatos, y que ante unas escasas medidas de higiene los convierte en riesgo de contraer enfermedades como la toxoplasmosis. A pesar de que la prueba de Toxoplasma en conjunto con otras (VIH, Rubéola, Citomegalovirus, Herpes), deben de ser realizadas como rutina en mujeres embarazadas, esto no se cumple en su totalidad por falta de recursos económicos.

La toxoplasmosis congénita no es muy frecuente pero si se presenta puede causar secuelas graves. Haciendo que produzca patologías irreparables que pueda afectar la sobrevivencia del neonato, en las zonas tropicales estos problemas son más elevados pero también estas zonas poseen los gobiernos más inestables del planeta, generando poco apoyo a la investigación y desarrollo de tratamientos frente este gran problema.

Entre 1 a 2 billones de seres humanos poseen *T. gondii* haciéndolo un agente etiológico de vital importancia para investigación, promover a la ciencia que pueda entender a este parásito facilitaría mucho para crear un tratamiento más eficiente, sin reacciones adversas. Los tratamientos tradicionales son eficientes a la hora de controlar el parásito pero no de eliminarlo en su totalidad, sumándole los grandes daños metabólicos y fisiológicos que los fármacos pueden hacerle a un organismo. El riñón, la médula ósea y muchos más sufren las consecuencias en tratamientos prolongados.

Como estrategias preventivas se puede decir que se deben poner en práctica fáciles medidas de higiene-dietéticas que se pueden aplicar, tales como: el Cambio de la arena o la tierra de la caja donde defecan los gatos frecuentemente, esto deberá ser hecho con guantes y de preferencia nunca lo deberá realizar la persona inmunodeprimida, la persona infectada por el VIH, ni la embarazada; evitar que los gatos coman alimentos crudos o se infecten cazando; usar guantes u otros medios de protección si realiza labores de jardinería en aquellos lugares que frecuentan gatos y no realizar estas labores en caso de embarazo; lavar bien todas las frutas y legumbres antes de comerlas cruda; lavar frecuentemente las manos especialmente después de manipular frutas, vegetales y carnes potencialmente contaminadas, así como luego de realizar actividades de jardinería; las carnes deben ser bien cocidas, hasta que la temperatura interior llegue a 65°C, sino existe forma de medir la temperatura se debe cocinar hasta que pierda el color rosado en el centro; los implementos de cocina que hayan estado en contacto con carnes crudas deben ser bien lavados. Mantener los gatos domésticos en las casas y llevarlos al veterinario ante cualquier síntoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Afonso E, Thulliez P, Gilot-Fromont E. 2010. Local meteorological conditions, dynamics of seroconversion to *Toxoplasma gondii* in cats (*Felis catus*) and oocyst burden in a rural environment. *Epidemiology and Infection*, 138(8), 1105–1113. <http://doi.org/10.1017/S0950268809991270>
2. Ajioka JW, Morrissette NS. 2009. A century of *Toxoplasma* research. *International Journal for Parasitology*, 39(8), 859–860. En: 30-04-2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2693343/>
3. Albarillo F, O’Keefe P. 2016. Opportunistic Neurologic Infections in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(1) 1–13. <http://doi.org/10.1007/s11910-015-0603-8>
4. Alexander DL, Mital J, Ward GE, Bradley P, Boothroyd JC. 2005. Identification of the moving junction complex of *Toxoplasma gondii*: a collaboration between distinct secretory organelles. *PLoS Pathogens*, 1(2): e17.
5. Alvarado-Socarras JL, Meneses-Silvera K, Zarate-Vergara AC, Guerrero-Gómez C, Rodríguez-Morales AJ. 2017. Not everything is Zika: Congenital toxoplasmosis, still prevalent in Colombia. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública*, 34(2), 332–336. <http://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.342.2697>
6. Anderson-White B, Beck JR, Chen CT, Meissner M, Bradley PB, Gubbels MJ. 2014. Cytoskeleton assembly in *Toxoplasma gondii* cell division.
7. Anderson-White BR, Ivey FD, Cheng K, Szatanek T, Lorestani A. 2010. A family of intermediate filament-like proteins is sequentially assembled into the cytoskeleton of *Toxoplasma gondii*. *Cellular Microbiology*. 13: 18–31
8. Andrews KT, Fisher G, Skinner-Adams TS. 2014. Drug repurposing and human parasitic protozoan diseases. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 4(2), 95–111. <http://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2014.02.002>
9. Antczak M, Dzitko K, Długońska H. 2016. Human toxoplasmosis—Searching for novel chemotherapeutics. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 82, 677–684. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.041>
10. Aramini JJ, Stephen C, Dubey JP, Engelstoft C, Schwantje H, Ribble CS. 1999. Potential contamination of drinking water with *Toxoplasma gondii* oocysts. *Epidemiology and Infection*, 122(2), 305–315. Retrieved from <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/potential-contamination-of-drinking-water-with-toxoplasma-gondii-oocysts/57804A633FBF090660039E91B43EE470#>
11. Avasthi P, Marshall W. 2013. Ciliary secretion: switching the cellular antenna to ‘transmit’. *Curr Biology* 23:R471–R473.doi:10.1016/j.cub.2013.04.056.

12. Azimzadeh J, Marshall WF. 2010. Building the centriole. *Current Biology* 20:R816–R825. doi:10.1016/j.cub.2010.08.010.
13. Azimzadeh J, Bornens M. 2007. Structure and duplication of the centrosome. *Journal Cell Science*. 120:2139–2142. doi:10.1242/jcs.005231
14. Balasundaram MB, Andavar R, Palaniswamy M, Venkatapathy N. 2010. Outbreak of acquired ocular toxoplasmosis involving 248 patients. *Archives of Ophthalmology*, 128(1), 28–32. En: 02-05-2019. <http://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.354>
15. Barrera AM, Castiblanco P, Gómez-Marín JE, López MC, Ruiz A, Moncada L, Corredor A. 2002. Toxoplasmosis adquirida durante el embarazo, en el Instituto Materno Infantil en Bogotá. *Revista de Salud Pública*, 4(3), 286–293.
16. Beghetto E, Spadoni A, Bruno L, Buffolano W, Gargano N. 2006. Chimeric antigens of *Toxoplasma gondii*: Toward standardization of toxoplasmosis serodiagnosis using recombinant products. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(6), 2133–2140. <http://doi.org/10.1128/JCM.00237-06>
17. Benavides J, Fernández M, Castaño P, Ferreras MC, Ortega-Mora L, Pérez V. 2017. Ovine Toxoplasmosis: A New Look at its Pathogenesis. *Journal of Comparative Pathology*, 157(1), 34–38. En: 02-05-2019. <http://doi.org/10.1016/j.jcpa.2017.04.003>
18. Benson A, Pifer R, Behrendt CL, HooperLV, Yarovinsky F. 2009. Gut commensal bacteria direct a protective immune response against *Toxoplasma gondii*. *Cell Host Microbe*. 6:187–196. doi:10.1016/j.chom.2009.06.005.
19. Berger F, Goulet V, Le Strat Y, Desenclos JC. 2009. Toxoplasmosis among pregnant women in France: Risk factors and change of prevalence between 1995 and 2003. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique*, 57(4), 241–248. <http://doi.org/10.1016/j.respe.2009.03.006>
20. Bertranpetit E, Jombart T, Paradis E, Pena H, Dubey J, Su C, Ajzenberg, D. 2017. Phylogeography of *Toxoplasma gondii* points to a South American origin. *Infection, Genetics and Evolution*, 48, 150–155. En: 30-04-2019. <http://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.12.020>
21. Besteiro S, Bertrand-Michel J, Lebrun M, Vial H, Dubremetz JF. 2008. Lipidomic analysis of *Toxoplasma gondii* tachyzoites rhoptries: further insights into the role of cholesterol. *Biochem. Journal*. 415(1):87-96.
22. Black M, Boothroyd J. 2000. Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 64(3), 607--623.
23. Blader IJ, Coleman BI, Chen CT, Gubbels MJ. 2015. Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*: 15 Years Later. *Annual Review of Microbiology*, 69(1), 463–485. <http://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104100>
24. Blader IJ, Saeij JP. 2009. Communication between *Toxoplasma gondii* and its host: Impact on parasite growth, development, immune evasion, and virulence. *Apmis*, 117(5–6), 458–476. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2009.02453.x>

25. Bodaghi B, Touitou V, Fardeau C, Paris L, Lehoang P. 2012. Toxoplasmosis: New challenges for an old disease. *Eye*, 26(2), 241–244. <http://doi.org/10.1038/eye.2011.331>
26. Borges IP, Castanheira LE, Barbosa BF, De Souza DLN, Da Silva RJ, Mineo JR, De Melo Rodrigues V. 2016. Anti-parasitic effect on *Toxoplasma gondii* induced by BnSP-7, a Lys49-phospholipase A2homologue from *Bothrops pauloensis* venom. *Toxicon*, 119, 84–91. En: 30-04-2019. <http://doi.org/10.1016/j.toxicon.2016.05.010>
27. Bradley PJ, Sibley LD. Rhoptries: 2007. an arsenal of secreted virulence factors. *Curr. Op. Microbiol.* 10(6):582-7.
28. Buzoni-Gatel D, Schulthess J, Menard LC, Kasper LH. 2006. Mucosal defences against orally acquired protozoan parasites, emphasis on *Toxoplasma gondii* infections. *Cellular Microbiology*, 8(4), 535–544. <http://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00692.x>
29. Campo D, Discuviche M, Blanco P, Montero Y, Orozco K, Assia Y. 2014. Detección de *Toxoplasma gondii* por amplificación del gen B1 en carnes de consume humano. *Infectio*, 18(3), 93-99.
30. Carme B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Bichat S, Darde ML. 2002. Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(11), 4037–4044. <http://doi.org/10.1128/JCM.40.11.4037>
31. Carral L, Kaufer F, Pardini L, Durlach R, Moré G, Venturini MC, Freuler C. 2018. Toxoplasmosis congénita: Diagnóstico serológico, RPC, aislamiento y caracterización molecular de *Toxoplasma gondii*. *Revista Chilena de Infectología*. 35 (1): 36-40.
32. Castro AT, Góngora A, González ME. 2008. Sero-prevalencia de anticuerpos a *Toxoplasma gondii* en mujeres embarazadas de Villavicencio, Colombia. *Orinoquia*. 12: 91-100.
33. Chang S, Shan X, Li X, Fan W, Zhang SQ, Zhang J, Jiang N, Ma D, Mao Z. 2015. *Toxoplasma gondii* rhoptry protein ROP16 mediates partially SH-SY5Y cells apoptosis and cell cycle arrest by directing ser15/37 phosphorylation of p53. *Int. J. Biol. Sci.* 11(10):1215-25.
34. Chaparro JD, Cheng T, Tran UP, Andrade RM, Brenner SBT, Hwang G, Reed, SL. 2018. Two key cathepsins, TgCPB and TgCPL, are targeted by the vinyl sulfone inhibitor K11777 in in vitro and in vivo models of toxoplasmosis. *PLoS ONE*, 13(3), 1–11. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0193982>
35. Chaudhry SA, Gad N, Koren G. 2014. Toxoplasmosis and pregnancy. *Can Fam Physician* 60:334 –336.
36. Choi KM, Gang J, Yun J. 2008. Anti-*Toxoplasma gondii* RH strain activity of herbal extracts used in traditional medicine. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 32(4), 360–362. En: 02-05-2019. <http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.04.012>

37. Clough B, Frickel EM. 2017. The Toxoplasma Parasitophorous Vacuole: An Evolving Host–Parasite Frontier. *Trends in Parasitology*, 33(6), 473–488. <http://doi.org/10.1016/j.pt.2017.02.007>
38. Cohen SB, Denkers EY. 2015. The gut mucosal immune response to *Toxoplasma gondii*. *Parasite Immunology*, 37(3), 108–117. <http://doi.org/10.1111/pim.12164>
39. Coleman JW. 2001. Nitric oxide in immunity and inflammation. *International Immunopharmacology*, 1(8), 1397–1406. [http://doi.org/10.1016/S1567-5769\(01\)00086-8](http://doi.org/10.1016/S1567-5769(01)00086-8)
40. Connolly MP, Goodwin E, Schey C, Zummo J. 2017. Toxoplasmic encephalitis relapse rates with pyrimethamine-based therapy: systematic review and meta-analysis. *Pathogens and Global Health*, 111(1), 31–44. <http://doi.org/10.1080/20477724.2016.1273597>
41. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, Dunn D. 2000. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 321(7254), 142–147. <http://doi.org/10.1136/bmj.321.7254.142>
42. Cortés AD, Aguirre N. 2018. Toxoplasmosis aguda diseminada fatal en paciente adulto sin inmunodeficiencia proveniente del pacífico colombiano. *Biomédica*, 38(4), 2–22. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i4.836>
43. Cortés JA, Gómez-Marín JE, Silva PI, Arévalo L, Arévalo I, Álvarez MI, Gómez PI. 2012. Guía de atención integral para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: sección toxoplasmosis en el embarazo. *Infectio*, 16(4), 230–246. [http://doi.org/10.1016/S0123-9392\(12\)70018-8](http://doi.org/10.1016/S0123-9392(12)70018-8)
44. Cortez E, Stumbo AC, Oliveira M, Barbosa HS, Carvalho L. 2009. Statins inhibit *Toxoplasma gondii* multiplication in macrophages *in vitro*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 33(2), 183–192. En: 02-05-2019. <http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.07.026>
45. Dabritz HA, Miller MA, Gardner IA, Packham AE, Atwill ER, Conrad PA. 2008. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in wild rodents from Central Coastal California and a review of *T. gondii* prevalence in rodents. *Journal of Parasitology*, 94(3), 675–683. <http://doi.org/10.1645/GE-1342.1>
46. Dard C, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Pelloux H. 2016. Review. Relevance of and New Developments in Serology for Toxoplasmosis. *Trends Parasitology*. June; 32(6)492–506.
47. Dayan V, Sotelo V, Delfina V, Delgado N, Rodríguez C, Suanes C, Benech A. 2015. Ischemia-induced model of diastolic dysfunction in sheep. *Journal of Investigative Surgery*, 28(2), 71–76. En: 02-05-2019. <http://doi.org/10.3109/08941939.2014.970303>
48. da Silva PC, Shiraishi CS, Silva AV, Goncalves GF, Sant'Ana de M, Araujo EJ. 2010. *Toxoplasma gondii*: a morphometric analysis of the wall and epithelial cells of pigs intestine. *Exp Parasitology*. 125:380–3.

49. De Moura AA, Kayano AM, Oliveira GA, Setúbal SS, Ribeiro JG, Barros NB, Calderon LA. 2014. Purification and biochemical characterization of three myotoxins from *Bothrops matogrossensis* snake venom with toxicity against Leishmania and tumor cells. *BioMedic Research International*, 1–13. <http://doi.org/10.1155/2014/195356>
50. De Moura L, García Bahía-Oliveira LM, Wada MY, Jones JL, Tuboi SH, Carmo, EH, Garrett DO. 2006. Waterborne toxoplasmosis, Brazil, from field to gene. *Emerging Infectious Diseases*, 12(2), 326–329. En: 30-04-2019. <http://doi.org/10.3201/eid1202.041115>
51. De Oliveira TC, Silva DA, Rostkowska C, Béla SR, Ferro EAV, Magalhães PM, Mineo JR. 2009. *Toxoplasma gondii*: Effects of *Artemisia annua* L. on susceptibility to infection in experimental models *in vitro* and *in vivo*. *Experimental Parasitology*, 122(3), 233–241. <http://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.04.010>
52. Delair E, Monnet D, Grabar S, Dupouy-Camet J, Yera H, Brézin AP. 2008. Respective roles of acquired and congenital infections in presumed ocular toxoplasmosis. *American Journal of Ophthalmology*, 146(6), 851–855. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.06.027>
53. Dhakal R, Gajurel K, Pomares C, Talucod J, Press CJ, Montoya JG. 2015. Significance of a positive toxoplasma immunoglobulin M test result in the United States. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(11), 3601–3605. <http://doi.org/10.1128/JCM.01663-15>
54. De Egan CE, Craven MD, Leng J, Mack M, Simpson KW, Denkers EY. 2009. Los linfocitos intra-epiteliales dependientes de CCR2 mediana de la patología intestinal inflamatoria durante la infección por *Toxoplasma gondii*. *Mucosal Immunology* 2 :527 - 535 . doi: 10.1038/mi.2009.105
55. Di Cristina M, Dou Z, Lunghi M, Kannan G, Huynh MH, McGovern OL, Carruthers VB. 2017. Toxoplasma depends on lysosomal consumption of autophagosomes for persistent infection. *Nature Microbiology*, 2(June). <http://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.96>
56. Díaz JMP, Rey LKP, Carvajal DR. 2015. Infección por toxoplasma: panorama actual. *Spei Domus*, 11(22), 47–56. <http://doi.org/10.16925/sp.v11i22.1154>
57. Donald RGK. 2007. Toxoplasma as a model system for apicomplexan drug discovery. In *Toxoplasma gondii* the model Apicomplexan: Perspectives and methods (pp. 505–539). Academic Press. <http://doi.org/10.1016/B978-012369542-0/50021-0>
58. Duarte I. 2013. Modelado de la propagación de *Toxoplasma gondii*. Tesis Doctorado en ciencia y tecnología. Universidad Nacional de General Sarmiento.
59. Dubey JP. 1988. Long-term persistence of *Toxoplasma gondii* in tissues of pigs inoculated with *T. gondii* oocysts and effect of freezing on viability of tissue cysts in pork. *American Journal of Veterinary Research*, 49(6), 910–913.

60. Dubey JP, Kotula AW, Sharar A, Andrews CD, Lindsay DS. 1990. Effect of high temperature on infectivity of *Toxoplasma gondii* tissue cysts in Pork. *Journal of Parasitology*, 76(2), 201–204. <http://doi.org/10.2307/3283016>
61. Dubey JP, Speer CA, Shen SK, Kwon OCH, Blixt JA 1997. Oocyst-induced murine toxoplasmosis: life cycle, pathogenicity, and stage conversion in mice fed *Toxoplasma gondii* oocysts. *Journal Parasitology*. 82: 870-872.
62. Dubey JP, Hill DE, Jones JL, Hightower AW, Kirkland E, Roberts JM, Gamble HR. 2005. Prevalence of viable *Toxoplasma gondii* in beef, chicken, and pork from retail meat stores in the United States: Risk assessment to consumers. *Journal of Parasitology*, 91(5), 1082–1093. <http://doi.org/10.1645/GE-683.1>
63. Dubey JP, Jones JL. 2008. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *International Journal Parasitology*; 38: 1257–1278.
64. Dubey JP. 2009. History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *International Journal for Parasitology*, 39(8), 877–882. En: 30-04-2019 <http://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.01.005>
65. Dubey JP. 2010. *Toxoplasmosis of animals and humans* (Second Edition). Beltsville, Maryland, USA: CRC Press, Inc.
66. Dubey JP, Ferreira LR, Martins J, Jones JL. 2011. Sporulation and survival of *Toxoplasma gondii* oocysts in different types of commercial cat litter. *Journal of Parasitology*, 97(5), 751–754. <http://doi.org/10.1645/GE-2774.1>
67. Dubey JP. 2016. *Toxoplasmosis of animals and humans* (2nd Edition). Boca Raton, FL 33431: CRC Press.
68. Dzib-Paredes GF, Rosado-Aguilar JA, Acosta-Viana KY, Ortega-Pacheco A, Hernández-Cortázar IB, Guzman-Marín E, Jiménez-Coello M. 2016. Seroprevalence and parasite load of *Toxoplasma gondii* in Mexican hairless pig (*Sus scrofa*) tissues from the Southeast of Mexico. *Veterinary Parasitology*. Oct 15; 229:45-49. doi: 10.1016/j.vetpar.2016.09.016.
69. Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Dardé M, Cohen R, Dumètre A, Yera H, Thulliez P. 2009. Congenital Toxoplasmosis and Reinfection during Pregnancy: Case Report, Strain Characterization, Experimental Model of Reinfection, and Review. *The Journal of Infectious Diseases*, 199(2), 280–285. <http://doi.org/10.1086/595793>
70. Farrell M, Gubbels MJ. 2014. The *Toxoplasma gondii* kinetochore is required for centrosome association with the centrocone (spindle pole). *Cellular Microbiology*. 16:78–94.doi:10.1111/cmi.12185
71. Ferguson DJP, Dubremetz JF. 2014. Capítulo 2 - The ultrastructure of *Toxoplasma gondii*. The Model Apicomplexan - Perspectives and Methods, Pages 19-59 (2° edition). Academic press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396481-6.00002-7>
72. Ferguson DJP. 2009. Identification of faecal transmission of *Toxoplasma gondii*: Small science, large characters. *International Journal for Parasitology*, 39(8), 871–875. <http://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.01.003>

73. Feustel SM, Meissner M, Liesenfeld O. 2012. *Toxoplasma gondii* and the blood-brain barrier. *Virulence*, 3(2), 182–192. <http://doi.org/10.4161/viru.19004>
74. Francia ME, Striepen B. 2014. Cell division in apicomplexan parasites. *Nature Reviews Microbiology*, 12(2), 125–136. <http://doi.org/10.1038/nrmicro3184>
75. Franco EN. 2015. Prevalencia y factores asociados a la infección por *Toxoplasma gondii* en carne procedente de plantas de beneficio animal con destino nacional. Tesis Maestría Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia
76. Frenkel J, Friedlander S. 1951. Toxoplasmosis. Pathology of neonatal disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment. PHS publication 141. Government Printing Office, Washington, D.C.
77. Frenkel JK, Dubey JP, Miller NL. 1970. *Toxoplasma gondii* in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts. *Science*, 167(3919), 893–896. <http://doi.org/10.1126/science.167.3919.893>
78. Furtado JM, Bharadwaj AS, Chipps TJ, Pan Y, Ashander LM, Smith JR. 2012. *Toxoplasma gondii* tachyzoites cross retinal endothelium assisted by intercellular adhesion molecule-1 in vitro. *Immunology and Cell Biology*, 90(9), 912–915. <http://doi.org/10.1038/icb.2012.21>
79. Gao XJ, Zhao ZJ, He ZH, Wang T, Yang TB, Chen XG, Lun ZR. 2012. *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in China. *Parasitology*, 139(2), 139–147. <http://doi.org/10.1017/S0031182011001880>
80. García FR, Fundora IM. 2014. Importancia y factibilidad del diagnóstico ambiental de *Toxoplasma gondii* en Cuba. *Revista Cubana de Salud*, 40(2), 286–289. En: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662014000200014
81. Garweg JG, Stanford MR. 2013. Therapy for ocular toxoplasmosis - The future. *Ocular Immunology and Inflammation*, 21(4), 300–305. <http://doi.org/10.3109/09273948.2013.779724>
82. Georgiev SV. 1994. Management of Toxoplasmosis. *Drugs*, 48(2), 179–188. <http://doi.org/10.2165/00003495-199448020-00005>
83. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LMG, Tan HK, Wallon M, Cortina-Borja M. 2008. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2(8), 8–14. <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000277>
84. Gilbert R, Petersen E. 2017. Toxoplasmosis and pregnancy. En: 02-05-2019. <http://enjoypregnancyclub.com/wp-content/uploads/2017/05/Toxoplasmosis-and-pregnancy.pdf>
85. Golkar M, Azadmanesh K, Khalili G, Khoshkholgh-Sima B, Babaie J, Mercier C, Cesbron-Delauw MF. 2008. Serodiagnosis of recently acquired *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women using enzyme-linked immunosorbent assays with a recombinant dense granule GRA6 protein. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 61(1), 31–39. <http://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.09.003>

86. Gómez de León CT, Díaz RD, Mendoza G, González S, Ambrosio JR, Mondragón R. 2014. Proteomic characterization of the subpellicular cytoskeleton of *Toxoplasma gondii* tachyzoites. *Journal Proteomics* Dec 5;111: 86-99. doi: 10.1016/j.jprot.2014.03.008. Epub Mar 21.
87. Gómez-Marín JE, de-la-Torre A, Ángel-Muller E, Rubio J, Arenas J, Osorio E, Castaño G. 2011. First colombian multicentric newborn screening for congenital toxoplasmosis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(5). <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001195>
88. Gómez JE. 2008. Toxoplasmosis: Nuevos Conceptos. In *Veterinaria argentina* (IV Edición, pp. 1–6). Argentina: INTA, FAO. En: 30-04-2019. <http://doi.org/10.2134/ael2015.10.0007>
89. Gómez JE, Castaño JC, Montoya-Londoño MT, Loango N, López C, Sarmiento MC, Pinzón L. 2000. Toxoplasmosis congénita en Colombia. *Revista Colombiana de Pediatría*, 35(1), 1–5.
90. Goodson SG, Qiu Y, Sutton KA, Xie G, Jia W, O'Brien DA. 2012. Metabolic substrates exhibit differential effects on functional parameters of mouse sperm capacitation. *Biology of Reproduction*, 87(3). En: 02-05-2019. <http://doi.org/10.1095/biolreprod.112.102673>
91. Gras L, Gilbert RE, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M. 2004. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: Implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiology and Infection*, 132(3), 541–548. <http://doi.org/10.1017/S0950268803001948>
92. Gubbels MJ, Duraisingh MT. 2012. Evolution of apicomplexan secretory organelles. *International Journal for Parasitology*, 42(12), 1071–1081. <http://doi.org/10.1016/j.ijpara.2012.09.009>
93. Guo M, Lambertini E, Buchanan RL, Dubey JP, Hill DE, Gamble HR, Pradhan, AK. 2017. Quantifying the risk of human *Toxoplasma gondii* infection due to consumption of fresh pork in the United States. *Food Control*, 73, 1210–1222. <http://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.10.038>
94. Halonen SK, Weiss LM. 2013. Toxoplasmosis. *Handb Clinical Neurology*; 114: 125-45. doi: 10.1016 / B978-0-444-53490-3.00008-X.
95. Halos L, Thébault A, Aubert D, Thomas M, Perret C, Geers R, Villena I. 2010. An innovative survey underlining the significant level of contamination by *Toxoplasma gondii* of ovine meat consumed in France. *International Journal for Parasitology*, 40(2), 193–200. <http://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.06.009>
96. Haraldsen JD, Liu G, Botting CH, Walton JAG, Storm J. 2009. Identificación de conoidina A como un inhibidor covalente de la peroxiredoxina II. *Org Biomo Chem* 7: 3040-3048.
97. Harrell M, Carvounis PE. 2014. Current treatment of toxoplasma retinochoroiditis: an evidencebased review. *Journal Ophthalmology*: 273506.
98. Hehl AB, Basso WU, Lippuner C, Ramakrishnan C, Okoniewski M, Walker RA, Grigg ME, Smith NC, Deplazes P. 2015. La expansión asexual de los merozoítos de *Toxoplasma gondii* es distinta de los taquizoítos y conlleva la expresión de familias de genes no superpuestos para unir, invadir y replicar

- en enterocitos felinos. *BMC Genomics* 16: 66. doi: 10.1186 / s12864-015-1225-x
99. Hernández-Cortázar I, Acosta-Viana K, Ortega-Pacheco A, Guzmán-Marín S, Aguilar-Caballero AJ, Jiménez-Coello M. 2015. Review. Toxoplasmosis in Mexico: epidemiological situation in humans and animals. *Revista Institucional de Medicina Tropical*. Sao Paulo. 57(2):93-103, March-April.
 100. Hill DE, Dubey JP. 2018. *Toxoplasma gondii*. In Y. R. Ortega y C. R. Sterling (Eds.), *Foodborne Parasites* (pp. 119–138). Cham: Springer International Publishing. http://doi.org/10.1007/978-3-319-67664-7_6
 101. Hodges ME, Scheumann N, Wickstead B, Langdale JA, Gaviota K. 2010. Reconstruyendo la historia evolutiva del centríolo a partir de componentes de proteínas. *Journal Cellular Science* 123: 1407 - 1413 .doi: 10.1242 / jcs.064873
 102. Hoff EF, Carruthers VB. 2002. Is Toxoplasma egress the first step in invasion? *Trends in Parasitology*, 18(6), 251–255. [http://doi.org/10.1016/S1471-4922\(02\)02240-7](http://doi.org/10.1016/S1471-4922(02)02240-7)
 103. Holec-Gąsior L, Ferra B, Drapała D, Lautenbach D, Kur J. 2012. A new MIC1-MAG1 recombinant chimeric antigen can be used instead of the *Toxoplasma gondii* lysate antigen in serodiagnosis of human toxoplasmosis. *Clinical and Vaccine Immunology*, 19(1), 57–63. <http://doi.org/10.1128/CVI.05433-11>
 104. Ho-Woo Nam. 2009. GRA proteins of *Toxoplasma gondii*: maintenance of host-parasite interactions across the parasitophorous vacuolar membrane. *Korean Journal Parasitology*. 47: S29-37.
 105. Hong SH, Le HA, Lee Y, Chung YH, Kim O. 2014. Anti-toxoplasmosis effect of *Dictamnus dasycarpus* extract against *Toxoplasma gondii*. *Journal of Biomedical Research*, 15(1), 7–11.
 106. Hong SH, Kim HJ, Jeong Y, Cho SH, Lee WJ, Kim JT, Lee SE. 2017. Serological and molecular detection of *Toxoplasma gondii* and *Babesia microti* in the blood of rescued wild animals in Gangwon-do (Province), Korea. Korean. *Journal of Parasitology*, 55(2), 207–212. <http://doi.org/10.3347/kjp.2017.55.2.207>
 107. Hu K, Johnson J, Florens L, Fraunholz M, Suravajjala S, Dilullo C, Yates J, Roos DS, Murray JM. 2006. Cytoskeletal components of an invasion machine--the apical complex of *Toxoplasma gondii*. *PLoS Pathog*. 2(2).
 108. Hu K, Roos DS, Murray JM. 2002 Un nuevo polímero de tubulina forma el conoide de *Toxoplasma gondii*. *Journal Celular Biology*. 156: 1039-1050.
 109. Huang R, Que X, Hirata K, Brinen LS, Lee JH, Hansell E, Reed S. 2009. The cathepsin L of *Toxoplasma gondii* (TgCPL) and its endogenous macromolecular inhibitor, toxostatin. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 164(1), 86–94. <http://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2008.11.012>
 110. Innes EA. 2010. A brief history and overview of *Toxoplasma gondii*. *Zoonoses and Public Health*, 57(1), 1–7. <http://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2009.01276.x>

111. Jacome J. 2007. Prevalencia de infección por *Toxoplasma gondii* en mujeres embarazadas, en Valledupar, Cesar año 2007. Tesis Maestría. Universidad del Magdalena.
112. Jayakumar PN, Chandrashekar HS, Ellika S. 2013. Chapter 4 – Imaging of parasitic infections of the central nervous system. Handbook of Clinical Neurology. *Neuroparasitology and Tropical Neurology*. 114:37–64.
113. Jiang JH, Jin CM, Kim YC, Kim HS, Park WC, Park H. 2008. Anti-toxoplasmosis effects of oleuropein isolated from *Fraxinus rhychophylla*. *Biological y Pharmaceutical Bulletin*, 31(12), 2273–2276. En: 30-04-2019. <http://doi.org/10.1248/bpb.31.2273>
114. Jiménez-Coello M, Guzmán-Marín E, Ortega-Pacheco A, Acosta-Viana KY. 2011. Immunological status against *Toxoplasma gondii* in non-cat owners from an endemic region of Mexico. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 11:1057-61.
115. Jokelainen P, Tagel M, Mõtus K, Viltrop A, Lassen B. 2017. *Toxoplasma gondii* seroprevalence in dairy and beef cattle: Large-scale epidemiological study in Estonia. *Veterinary Parasitology*. 15 March; 236:137–143.
116. Kafsack BFC, Pena JDO, Coppens I, Ravindran S, Boothroyd JC, Carruthers VB. 2009. Rapid membrane disruption by a perforin-like protein facilitates parasite exit from host cells. *Science* (Vol. 323) En: 28-04-2019. <http://doi.org/10.1126/science.1165740>
117. Kamerkar S, Davis PH. 2012. *Toxoplasma* on the brain: Understanding host-pathogen interactions in chronic CNS infection. *Journal Parasitology Research*. Article ID 589295, 10 pages doi:10.1155/2012/589295
118. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H. 2009. HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 58(RR-4), 1–207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357635>
119. Kavitha N, Noordin R, Chan KL, Sasidharan S. 2012. *In vitro* Anti-*Toxoplasma gondii* activity of root extract/fractions of *Eurycoma longifolia* Jack. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12. <http://doi.org/10.1186/1472-6882-12-91>
120. Kieschnick H, Wakefield T, Narducci CA, Beckers C. 2001. *Toxoplasma gondii* Attachment to Host Cells Is Regulated by a Calmodulin-like Domain Protein Kinase. *Journal of Biological Chemistry*, 276(15), 12369–12377. <http://doi.org/10.1074/jbc.M011045200>
121. Kijlstra A, Jongert E. 2009. *Toxoplasma*-safe meat: close to reality? *Trends in Parasitology*, 25(1), 18–22. <http://doi.org/10.1016/j.pt.2008.09.008>
122. Kim K, Weiss LM. 2008. *Toxoplasma*: the next 100 years. *Microbes and Infection*, 10(9), 978–984. <http://doi.org/10.1016/j.micinf.2008.07.015>

123. Kim SJ, Scott IU, Brown GC. 2013. Interventions for toxoplasma retinochoroiditis: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*; 120: 371–378.
124. Kodjikian L, Hoigne I, Adam O, Jacquier P, Aebi-Ochsner C, Aebi C, Garweg J. 2004. Vertical transmission of toxoplasmosis from a chronically infected immunocompetent woman. *The pediatric infectious disease journal* (Vol. 23). Lyon, France. <http://doi.org/10.1097/01.inf.0000115949.12206.69>
125. Lachenmaier SM, Deli MA, Meissner M, Liesenfeld O. 2011. Intracellular transport of *Toxoplasma gondii* through the blood-brain barrier. *Journal of Neuroimmunology*, 232(1–2), 119–130. En: 02-05-2019. <http://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.10.029>
126. Lebrun M, Carruthers VB, Cesbron-Delauw MF. 2014. *Toxoplasma Gondii* (Second Edition). The Model Apicomplexan - Perspectives and Method. Chapter 12 - *Toxoplasma* Secretory Proteins and Their Roles in Cell Invasion and Intracellular Survival. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396481-6.00012-X>
127. Lehmann T, Marcet PL, Graham DH, Dahl ER, Dubey JP. 2006. Globalization and the population structure of *Toxoplasma gondii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(30), 11423–11428. En: 30-04-2019. <http://doi.org/10.1073/pnas.0601438103>
128. León-Jaramillo EJ. 2018. Determinación de anticuerpos para *Toxoplasma gondii* en tigrillos (*Leopardus pardalis*) mantenidos en cautiverio en las regiones Costa, Sierra y oriente del Ecuador. Universidad central del Ecuador. En: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/14883/4/T-UCE-0014-060-2018.pdf>
129. Levaditi C, Schoen R, Sanchis Bayarri V. 1928. L'encéphalomyélite toxoplasmique chronique du lapin et de la souris. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* 99:37-40.
130. Li ZH, Ramakrishnan S, Striepen B, Moreno SNJ. 2013. *Toxoplasma gondii* relies on both host and parasite isoprenoids and can be rendered sensitive to atorvastatin. *PLoS Pathogens*, 9(10). EDn: 30-04-2019. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003665>
131. Li, XL, Wei HX, Zhang H, Peng HJ, Lindsay DS. 2014. A metanalysis on risks of adverse pregnancy outcomes in *Toxoplasma gondii* Infection. *PLoS ONE*, 9(5), e97775. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0097775>
132. Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, Gill R, Isaac-Renton JL, Hedman K, Remington JS. 1997. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: The platelia toxo IgM test. *Journal of Clinical Microbiology*, 35(1), 174–178.
133. Lindsay DS, Dubey JP. 2014. Toxoplasmosis in wild and domestic animals, p 194-209. In Weiss LM, Kim K (ed), *Toxoplasma gondii: the model apicomplexan*, 2nd ed. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands
134. Liu Q, Singla LD, Zhou H. Vaccines against *Toxoplasma gondii*: status, challenges and future directions. *Hum Vacc Immunother.* 2012; 8: 1305–8.

135. López-Yglesias AH, Burger E, Araujo A, Martin AT, Yarovinsky F. 2018. T-bet-independent Th1 response induces intestinal immunopathology during *Toxoplasma gondii* infection. *Mucosal Immunology*, (October 2017), 1–11. <http://doi.org/10.1038/mi.2017.102>
136. Lorenzi H, Khan A, Behnke MS, Namasivayam S, Swapna LS, Hadjithomas M, Sibley LD. 2016. Local admixture of amplified and diversified secreted pathogenesis determinants shapes mosaic *Toxoplasma gondii* genomes. *Nature Communications*, 7. <http://doi.org/10.1038/ncomms10147>
137. Maenz M, Schlüter D, Liesenfeld O, Schares G, Gross U, Pleyer U. 2014. Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease, progress in retinal and eye *Research*, 39, 77–106. En: 28-04-2019 <http://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2013.12.005>
138. Maguiña C, Álvarez H, Carcelén A, Irrivaren J, Soto J, Cok E. 1998. Toxoplasmosis en Bartonellosis humana. *Revista Médica Herediana*, 9(3), 14-20. <http://doi.org/10.20453/rmh.v9i1.564>
139. Meissner M, Ferguson JP, Frischknecht F. 2013. Invasion factors of apicomplexan parasites: Essential or redundant? *Current Opinion in Microbiology*, 16(4), 438–444. <http://doi.org/10.1016/j.mib.2013.05.002>
140. Mercier C, Cesbron-Delauw MF. 2015. Review. Toxoplasma secretory granules: one population or more? *Trends in Parasitology*. Feb;31(2):60–71.
141. Miao KL, Zhang JZ, Dong Y, Xi YF. 2001. Research progress on the chemical compounds and pharmacology of *Sophora flavescens*. *Natural Production Research*, 13, 69–73.
142. Miller CM, Boulter NR, Ikin RJ, Smith NC. 2009. The immunobiology of the innate response to *Toxoplasma gondii*. *International Journal for Parasitology*, 39(1), 23–39. <http://doi.org/10.1016/j.ijpara.2008.08.002>
143. Mimica F, Muñoz C, Torres M, Padilla O. 2015. Toxoplasmosis, zoonosis parasitaria prevalente en Chile: recuento y desafíos. *Revista Chilena de Infectología*, vol 32
144. Moncada PA, Montoya JG. 2012. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: An update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 10(7), 815–828. <http://doi.org/10.1586/eri.12.58>
145. Montealegre I, Valbuena Y, Cortes L, Flórez A. 2009. Seroprevalencia de la toxoplasmosis y factores relacionados con las enfermedades transmitidas por alimentos en trabajadores de plantas de beneficio animal en cinco ciudades capitales de Colombia. *Nova - Publicación científica en Ciencias Biomédicas*. ISSN: 1794-2470. 7:1-110.
146. Morales JJ. 2007. Presencia de felinos domésticos como factores de riesgo para la presentación de infecciones por *Toxoplasma gondii* en caninos domésticos. Tesis Médico Veterinario. Lima, PE. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. FMV. 47p.
147. Morrisette N. 2015. Targeting toxoplasma tubules: tubulin, microtubules, and associated proteins in a human pathogen. *Eukaryotic Cell*. Volume 14 No. 1.
148. Morrisette N, Gubbels MJ. 2014. *Toxoplasma gondii* (Second Edition). The Model Apicomplexan - Perspectives and Methods. Chapter 13 - The

- Toxoplasma Cytoskeleton: Structures, Proteins and Processes. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396481-6.00013-1>
149. Morrisette NS, Ajioka JW. 2009. The early years of Toxoplasma research: What's past is prologue. *International Journal for Parasitology*, 39(8), 865–869. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250939> En: 30-04-2019.
 150. Moudy R, Manning TJ, Beckers CJ. 2001. The Loss of cytoplasmic potassium upon host cell breakdown triggers egress of *Toxoplasma gondii*. *Journal of Biological Chemistry*, 276(44), 41492–41501. En: 30-04-2019. <http://doi.org/10.1074/jbc.M106154200>
 151. Müller J, Hemphill A. 2013. New Approaches for the Identification of Drug Targets in Protozoan Parasites. *International Review of Cell and Molecular Biology* (Vol. 301). Elsevier. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-407704-1.00007-5>
 152. Munday BL. 1972. Serological evidence of Toxoplasma infection in isolated groups of sheep. *Research in Veterinary Science*, 13(1), 100–102.
 153. Muñiz S, Mondragón R. 2009. *Toxoplasma gondii*, un patógeno asesino reemergente. *Revista de Educación Bioquímica*. 28(2): 52-58.
 154. Munoz M, Liesenfeld O, Heimesaat MM. 2011. Immunology of *Toxoplasma gondii*. *Immunological Reviews*, 240(1), 269–285. <http://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00992.x>
 155. Nagamune K, Hicks LM, Fux B, Brossier F, Chini EN, Sibley LD. 2008. Abscissic acid controls calcium-dependent egress and development in *Toxoplasma gondii*. *Nature*, 451(7175), 207–210. <http://doi.org/10.1038/nature06478>
 156. Nichols B and Chiappino ML. 1987. Cytoskeleton of *Toxoplasma gondii*. *Journal Protozoology*, 34: 217–26.
 157. Nicolle C, Manceaux L. 1908. Sur une infection a corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. *C R Academic Science*. 147: 736.
 158. O'Brien TC, Mackey ZB, Fetter RD, Choe Y, O'Donoghue AJ, Zhou M, McKerrow JH. 2008. A parasite cysteine protease is key to host protein degradation and iron acquisition. *Journal of Biological Chemistry*, 283(43), 28934–28943. <http://doi.org/10.1074/jbc.M805824200>
 159. O'Donoghue P. 2010. Toxoplasma. En: 30-04-2019. <http://parasite.org.au/para-site/text/toxoplasma-text.html>
 160. Okamoto N, Keeling P. 2014. A comparative overview of the flagellar apparatus of dinoflagellate, perkinsids and colpodellids. *Microorganisms* 2:73–91.doi:10.3390/microorganisms2010073.
 161. OIE. (2017). Toxoplasmosis. Capítulo 2.9.9. En: 30-04-2019. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.09.09_TOXO.pdf
 162. Oyola LM, Martínez WH, Góngora A, Parra JL. 2006. Encuesta seroepidemiológica transversal a *Toxoplasma gondii* en médicos veterinarios del municipio de Villavicencio. Meta. *Revista ORINOQUIA - Universidad de los Llanos*. 50-56.

163. Opsteegh M, Teunis P, Züchner L, Koets A, Langelaar M, van der Giessen J. 2011. Low predictive value of seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in cattle for detection of parasite DNA. *International Journal for Parasitology*, 41(3), 343–354. <http://doi.org/10.1016/j.ijpara.2010.10.006>
164. Ozgonul C, Besirli CG. 2016. Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Ocular Toxoplasmosis. *Ophthalmic Research*. Oct 11
165. Paquet C, Yudin MH, Allen VM, Bouchard C, Boucher M, Caddy S, Senikas V. 2013. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada*, 35(1), 78–79. [http://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)31053-7](http://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)31053-7)
166. Pastorello RG, Costa A da CL, Sawamura MVY, Nicodemo AC, Duarte-Neto AN. 2018. Disseminated toxoplasmosis in a patient with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *Autopsy and Case Reports*, 8(1), 1–8. <http://doi.org/10.4322/acr.2018.012>
167. Patrón SA, Mondragón M, González S, Ambrosio JR, Guerrero BAL, Mondragón R. 2005. Identification and purification of actin from the subpellicular network of *Toxoplasma gondii* tachyzoites. *International Journal Parasitology* 35: 883- 894.
168. Pereira-Chiocola VL, Vidal JE, Su C. 2009. *Toxoplasma gondii* infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Future Microbiology*, 4(10), 1363–1379. <http://doi.org/10.2217/FMB.09.89>
169. Persson EK, Agnarson AM, Lambert H, Hitziger N, Yagita H, Chambers BJ, Grandien A. 2007. Death receptor ligation or exposure to perforin trigger rapid egress of the intracellular parasite *Toxoplasma gondii*. *Journal of Immunology*, 179(12), 8357–8365. <http://doi.org/10.4049/jimmunol.179.12.8357>
170. Pittman KJ, Knoll LJ. 2015. Long-Term Relationships: the Complicated Interplay between the Host and the Developmental Stages of *Toxoplasma gondii* during Acute and Chronic Infections. *Microbiology Molecular and Biology Rev.* Dec; 79(4):387-401. doi: 10.1128/MMBR.00027-15
171. Pomares C, Montoya JG. 2016. Laboratory diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Journal Clinical Microbiology*; 54 (10): 2448 54.
172. Pomel S, Luk FC, Beckers JM. 2008. Host cell egress and invasion induce marked relocations of glycolytic enzymes in *Toxoplasma gondii* tachyzoites. *PLoS Pathogens*, 4(10). <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000188>
173. Porchet-Hennere E, Nicholas G. Are rhoptries of coccidian really extrusomes? J. Ultrastruct. Res. 1983, 84:194-203.
174. Putignani L, Mancinelli L, Chierico F, Menichella D, Adlerstein D, Angelici MC, Giangaspero A. 2011. Investigation of *Toxoplasma gondii* presence in farmed shellfish by nested-PCR and real-time PCR fluorescent amplicon generation assay (FLAG). *Experimental Parasitology*, 127(2), 409–417. <http://doi.org/10.1016/j.exppara.2010.09.007>
175. Quan L, Wang ZD, Huang SY, Quang X. 2015. Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*. *Parasites y vectors*. 8:292. En: 03-05-2019. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0902-6>

176. Que X, Engel JC, Ferguson D, Wunderlich A, Tomavo S, Reed SL. 2007. Cathepsin Cs are key for the intracellular survival of the protozoan parasite, *Toxoplasma gondii*. *Journal of Biological Chemistry*, 282(7), 4994–5003. <http://doi.org/10.1074/jbc.M606764200>
177. Que X, Ngô H, Lawton J, Gray M, Liu Q, Engel J, Brinen L, Ghosh P, Reed SL. 2002. The cathepsin B of *Toxoplasma gondii*, toxopain-1, is critical for parasite invasion and rhoptry protein processing. *Journal of Biological Chemistry*, 277(28), 25791–25797. <http://doi.org/10.1074/jbc.M202659200>
178. Radke JB, Burrows JN, Goldberg DE, Sibley LD. 2018. Evaluation of current and emerging antimalarial medicines for inhibition of *Toxoplasma gondii* Growth *in vitro*. *ACS Infectious Diseases*, 1–23. <http://doi.org/10.1021/acsinfecdis.8b00113>
179. Raetz M, Hwang SH, Wilhelm CL, Kirkland D, Benson A, Sturge CR, Mirpuri J, Vaishnav S, Hou B, De Franco AL, Gilpin CJ, Hooper LV, Yarovinsky F. 2013. Parasite-induced TH1 cells and intestinal dysbiosis cooperate in IFN-gamma-dependent elimination of Paneth Cells. *Natural Immunology* 14:136–142.doi:10.1038/ni.2508.
180. Rajapakse S, Chrishan-Shivanthan M, Samaranayake N, Rodrigo C, Deepika-Fernando S. 2013. Antibiotics for human toxoplasmosis: a systematic review of randomized trials. *Pathogens and Global Health*, 107(4), 162–169. <http://doi.org/10.1179/2047773213Y.0000000094>
181. Ramírez-Crescencio MA, Velásquez-Pérez L, Ramírez-Crescencio MA, Velásquez-Pérez L. 2013. Epidemiology and trend of neurological diseases associated to HIV/AIDS. Experience of Mexican patients 1995-2009. *Clinical Neurology Neurosurg*. Aug; 115(8):1322-5. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.12.018.
182. Rand AJ, Buck AB, Love PB, Prose NS, Selim MA. 2015. Cutaneous acquired toxoplasmosis in a child: A case report and review of the literature. *American Journal of Dermatopathology*, 37(4), 305–310. <http://doi.org/10.1097/DAD.000000000000072>
183. Riparbelli MG, Cabrera OA, Callaini G, Megraw TL. 2013. Unique properties of *Drosophila* spermatocyte primary cilia. *Biology Open* 2:1137–1147.doi:10.1242/bio.20135355.
184. Robert-Gangneux F, Dardé ML. 2012. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(2), 264–296. <http://doi.org/10.1128/CMR.05013-11>
185. Robert-Gangneux F, Murat JB, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Gangneux JP, Pelloux H. 2011. The placenta: a main role in congenital toxoplasmosis? *Trends Parasitology*. 27:530-6.
186. Rodrigues M de L, Deghaide NH, Figueiredo JF, de Menezes MB, Demarco, AL, Donadi E, Fernandes AP. 2016. Toxoplasmic encephalitis: Role of Human Leucocyte Antigens/alleles associated with rapid progression to Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 20(2), 115–118. <http://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.10.010>

187. Rodríguez-Morales AJ. 2016. Zika and microcephaly in Latin America: An emerging threat for pregnant travelers? *Travel Medicine and Infectious Disease*, 14(1), 5–6. <http://doi.org/10.1016/j.tmaid.2016.01.011>
188. Roh M, Yasa C, Cho H, Nicholson L, Uchiyama E, Young Y, Sobrin L. 2016. The role of serological titres in the diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Acta Ophthalmologica*, 94(5), 521–522. <http://doi.org/10.1111/aos.12851>
189. Roiko MS, Svezhova N, Carruthers VB. 2014. Acidification activates *Toxoplasma gondii* motility and egress by enhancing protein secretion and cytolytic activity. *PLoS Pathogens*, 10(11). En: 28-04-2019. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004488>
190. Rosso F, Agudelo A, Isaza A, Montoya G. 2007. Toxoplasmosis congénita: aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección durante el embarazo. Corporación Editora Médica del Valle. *Colombia Médica*. 38: 316-337.
191. Rousseau A, La Carbona S, Dumètre A, Robertson LJ, Gargala G, Escotte-Binet S, Aubert D. 2018. Assessing viability and infectivity of foodborne and waterborne stages (cysts/oocysts) of *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium spp.*, and *Toxoplasma gondii*: A review of methods. *Parasite*, 25(14). <http://doi.org/10.1051/parasite/2018009>
192. Rubio CG, Rodríguez R, Pérez D, Kalitovics N, Álvarez F. 2016. Toxoplasmosis ocular adquirida en nuestro medio. Revisión de casos. Artículo original. *Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología*; 27: 55-62
193. Ryning FW, McLeod R, Maddox JC, Hunt S, Remington JS. 1979. Probable transmission of *Toxoplasma gondii* by organ transplantation. *Annals of Internal Medicine*, 90(1), 47–49. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-90-1-47>
194. Said B, Halsby KD, O'Connor CM, Francis J, Hewitt K, Verlander NQ, Morgan D. 2017. Risk factors for acute toxoplasmosis in England and Wales. *Epidemiology and Infection*, 145(1), 23–29. En: 28-04-2019. <http://doi.org/10.1017/S0950268816002235>
195. Sanfelice RA, da Silva SS, Bosqui LR, Miranda-Sapla MM, Barbosa BF, Silva, RJ, Costa IN. 2017. Pravastatin and simvastatin inhibit the adhesion, replication and proliferation of *Toxoplasma gondii* (RH strain) in HeLa cells. *Acta Tropical*, 167, 208–215. <http://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.12.006>
196. Sang-Eun L, Hong SH, Jeong Y Il, Lee JH, Yoo SJ, Lim HS, Cho SH. 2014. Cross-sectional analysis of the seropositivity and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection among veterinarians, in relation to their public professional activities. *Veterinary Parasitology*, 203(1–2), 29–34. <http://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.01.001>
197. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, Tauxe RV, Widdowson MA, Roy SL, Jones JL, Griffin PM. 2011. Enfermedades transmitidas por alimentos adquiridas en los Estados Unidos: principales patógenos. *Emergent Infection Diseases*. 17: 7 - 15. doi: 10.3201 / eid1701.P11101
198. Scandizzo H, Bernstein J. 2008. Seroprevalencia de toxoplasmosis en embarazadas del partido de Florencio Varela, Buenos Aires. Argentina. III Congreso Latinoamericano de Zoonosis – VI Congreso Argentino de Zoonosis. Buenos Aires. Argentina. P045. (B1888IQF).

199. Schlundt J, Toyofuku H, Cansen J. 2004. Emerging food-borne zoonoses: *Revista science technology*. Off. Int. Epiz, 32: 514-533.
200. Schlüter D, Däubener W, Schares G, Groß U, Pleyer U, Lüder C. 2014. Animals are key to human toxoplasmosis. *International Journal of Medical Microbiology*, 304(7), 917–929. <http://doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.09.002>
201. Schultz TL, Hencken CP, Woodard LE, Posner GH, Yolken RH, Jones-Brando L, Carruthers VB. 2014. A thiazole derivative of artemisinin moderately reduces *Toxoplasma gondii* cyst burden in infected mice. *Journal of Parasitology*, 100(4), 516–521. <http://doi.org/10.1645/13-451.1>
202. Sharma P, Chitnis CE. 2013. Key molecular events during host cell invasion by Apicomplexan pathogens. *Current Opinion in Microbiology*, 16(4), 432–437. <http://doi.org/10.1016/j.mib.2013.07.004>
203. Sheiner L, Santos JM, Klages N, Parussini F, Jemmely N, Friedrich N, Ward GE, Soldati-Favre D. 2010. *Toxoplasma gondii* transmembrane microneme proteins and their modular design. *Molecular Microbiology*. 77:912-29.
204. Silveira C, Belfort R, Muccioli C, Abreu MT, Martins MC, Victora C, Holland GN. 2001. A follow-up study of *Toxoplasma gondii* infection in southern Brazil. *American Journal of Ophthalmology*, 131(3), 351–354. [http://doi.org/10.1016/S0002-9394\(00\)00830-8](http://doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00830-8)
205. Sims TA, Hay J, Talbot IC. 1989. An electron microscope and immunohistochemical study of the intracellular location of *Toxoplasma* tissue cysts within the brains of mice with congenital toxoplasmosis. *British Journal Exp Pathology*. 70:317–25.
206. Smith DD, Frenkel JK. 1995. Prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* in wild mammals of Missouri and East Central Kansas: biologic and ecologic considerations of transmission. *Journal of Wildlife Diseases*, 31(1), 15–21. <http://doi.org/10.7589/0090-3558-31.1.15>
207. Sinden RE, Talman A, Marques SR, Wass MN, Sternberg MJ. 2010. The flagellum in malarial parasites. *Curr Opin Microbiology* 13:491–500.[doi:10.1016/j.mib.2010.05.016](http://doi.org/10.1016/j.mib.2010.05.016).
208. Speer CA, Dubey JP. 2005. Ultrastructural differentiation of *Toxoplasma gondii* schizonts (types B to E) and gamonts in the intestines of cats fed bradyzoites. *International Journal for Parasitology*, 35(2), 193–206. En: 30-04-2019. <http://doi.org/10.1016/j.ijpara.2004.11.005>
209. Splendore A. 1908. Un nuovo protozoa parasite dei conigli. (Incontrato nelle lesioni anatomiche d'una malattia che ricorda in molti punti il Kalazar dell'uomo.) *Rev SOG Scientifica São Pado* 3:109-112.
210. Su C, Evans D, Cole RH, Kissinger JC, Ajioka JW, Sibley LD. 2003. Recent expansion of *Toxoplasma* through enhanced oral transmission. *Science* (Vol. 299). <http://doi.org/10.1126/science.1078035>
211. Suzuki Y, Sa Q, Ochiai E, Mullins J, Yolken R, K.Halonen S. 2014. Cerebral Toxoplasmosis: pathogenesis, host resistance and behavioural consequences. In *Toxoplasma gondii* (2nd ed., pp. 755–796). *Academic Press*. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/C2011-0-07157-0>

212. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. 2000. *Toxoplasma gondii*: From animals to humans. *International Journal for Parasitology*, 30(12–13), 1217–1258. [http://doi.org/10.1016/S0020-7519\(00\)00124-7](http://doi.org/10.1016/S0020-7519(00)00124-7)
213. Thais FI, Costa GNM, Pacheco IB, Barbosa LG, Santos-Junior CD, Fonseca FPP, Rodrigues VDM. 2016. Expression and partial biochemical characterization of a recombinant serine protease from *Bothrops pauloensis* snake venom. *Toxicon*, 115, 49–54. En: 30-04-2019. <http://doi.org/10.1016/j.toxicon.2016.03.002>
214. Tomita T, Yamada T, Weiss LM, Orlofsky A. 2009. Externally triggered egress is the major fate of *Toxoplasma gondii* during acute infection. *The Journal of Immunology*, 183(10), 6667–6680. <http://doi.org/10.4049/jimmunol.0900516>
215. Torgerson PR, Mastroiacovo P. 2013. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, 91(7), 501–508. <http://doi.org/10.2471/BLT.12.111732>
216. Torrey EF, Yolken RH. 2013. *Toxoplasma* oocysts as a public health problem. *Trends in Parasitology*, 29(8), 380–384. <http://doi.org/10.1016/j.pt.2013.06.001>
217. Ueno N, Harker KS, Clarke EV, McWhorter FY, Liu WF, Tenner AJ, Lodoen MB. 2014. Real-time imaging of *Toxoplasma*-infected human monocytes under fluidic shear stress reveals rapid translocation of intracellular parasites across endothelial barriers. *Cellular Microbiology*. 16:580–595. doi:10.1111/cmi.12239
218. Uribe L, Lora F, Acosta J, Gómez J. 2011. Amplificación de los genes rop 18, GRA6 y BTUB de *Toxoplasma gondii* mediante la técnica de PCR en carnes de consume humano. *Biomédica*, 31(Suplemento 3), 209-421.
219. Varela RE. 2016. Glosario de términos de Parasitología. Retrieved from <http://aprendeonlinea.udea.edu.co/lms/moodle/mod/glossary/view.php?id=101076ymode=dateyhook=ysortkey=CREATIONysortorder=ascyfullsearch=0ypage=2>
220. Vidadala RSR, Rivas KL, Ojo KK, Hulverson MA, Zambriski JA, Bruzual I, Maly, DJ. 2016. Development of an Orally Available and Central Nervous System (CNS) Penetrant *Toxoplasma gondii* Calcium-Dependent Protein Kinase 1 (TgCDPK1) Inhibitor with Minimal Human Ether-a-go-go-Related Gene (hERG) Activity for the Treatment of Toxoplasmosis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(13), 6531–6546. <http://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00760>
221. Vieira N, Losano JD, Angrimani D, Kawai GK, Bicudo L, Rui BR, Nichi M. 2018. Induced sperm oxidative stress in dogs: Susceptibility against different reactive oxygen species and protective role of seminal plasma. *Theriogenology*, 108, 39–45. <http://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.11.020>
222. Vijaykumar BR, Lekshmi SU, Sai Kant R, Vaigundan D, Mahadevan A, Rajendran C, Jayshree RS. 2016. Genetic characterization of *Toxoplasma gondii* from autopsy proven cases of AIDS associated cerebral toxoplasmosis

- in South India. *Infection, Genetics and Evolution*, 39, 106–112. <http://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.01.014>
223. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, Candolfi E. 2016a. Help in the choice of automated or semiautomated immunoassays for serological diagnosis of toxoplasmosis: Evaluation of nine immunoassays by the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(12), 3034–3042. <http://doi.org/10.1128/JCM.01193-16>
 224. _____. 2016b. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection. Recommendations from the French national reference center for toxoplasmosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 84(1), 22–33. <http://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.09.009>
 225. Wallace GD. 1969. Serologic and epidemiologic observations on toxoplasmosis on three Pacific Atolls. *American Journal of Epidemiology*, 90(2), 103–111. <http://doi.org/doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121054>
 226. Wei HX, Wei SS, Lindsay DS, Peng HJ. 2015. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of anti-*Toxoplasma gondii* medicines in humans. *PLoS ONE*, 10(9), 1–12. En: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0138204>
 227. Weiss LM, Dubey JP. 2009. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. *International Journal for Parasitology*, 39(8), 895–901. En: 30-04-2019. <http://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.02.004>
 228. Wilking H, Thamm M, Stark K, Aebischer T, Seeber F. 2016. Prevalence, incidence estimations, and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in Germany: A representative, cross-sectional, serological study. *Scientific Reports*, 6(February), 1–9. <http://doi.org/10.1038/srep22551>
 229. Winkel KD, Saw TH, Prociv P. 1990. Risk of parasitic infections from sandpits. *Medical Journal of Australia*, 153(8), 503–9.
 230. Wolf A, Cowen D. 1937. Granulomatous encephalomyelitis due to encephalito- zoon (Encephalitozoie encephalomyelitis). A new protozoan disease of men. *Bull Neurology Institute New York*. 6: 306.
 231. Wood CR, Huang K, Diener DR, Rosenbaum JL. 2013. The cilium secretes bioactive ectosomes. *Curr Biol* 23:906–911. doi:10.1016/j.cub.2013.04.019.
 232. Zamora A, Cuadrado S, Triviño J, Moncada DM, Lora F, Gómez JE. 2016. Diversidad Genética Y Filogenia De *Toxoplasma Gondii* A Partir De Secuencias Parciales De B1 De Colombia Y Otros Países. *Revista de la Asociación Colombiana de Ciencias Biológicas*, 2016; 28: 8-15.
 233. Zhang X, Jin L, Cui Z, Zhang C, Wu X, Park H, Jin C. 2016. Antiparasitic effects of oxymatrine and matrine against *Toxoplasma gondii* *in vitro* and *in vivo*. *Experimental Parasitology*, 165, 95–102. <http://doi.org/10.1016/j.exppara.2016.03.020>
 234. Zhu C, Cui L, Zhang L. 2012. Comparación de un ELISA comercial con la prueba de aglutinación modificada para la detección de anticuerpos de *Toxoplasma gondii* en sueros de perros y gatos infectados naturalmente. *Iran Journal Parasitology*; 7: 89–95.