

Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”

**Estudio seroepidemiológico de la infección por
Toxoplasma gondii en mujeres de edad fértil,
municipio Plaza de la Revolución, 2019-2021.**



Tesis para optar por el título de Máster en Parasitología

Autora: Lic. Mayrelis García Hernández

La Habana, 2022

Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”

**Estudio seroepidemiológico de la infección por
Toxoplasma gondii en mujeres de edad fértil,
municipio Plaza de la Revolución, 2019-2021.**

Tesis para optar por el título de Máster en Parasitología

Autora: Lic. Mayrelis García Hernández

Tutores: Dra. Dora Emma Ginorio Gavito, MSc

Dra. Zhaily González Rodríguez, MSc

Dr. Fidel Ángel Núñez Fernández, DrC

La Habana, 2022

Dedicatoria

Agradecimientos

Resumen

La primoinfección por *Toxoplasma gondii* durante el embarazo puede causar serios daños al producto de la concepción; por tanto las mujeres en edad fértil seronegativas al parásito constituyen un grupo de riesgo importante. Al no contar con información reciente en esta temática, se realizó un estudio transversal analítico en el municipio Plaza de la Revolución, desde octubre de 2019 a marzo de 2021, con 144 mujeres de tres Áreas de salud. A cada una se le aplicó un cuestionario contemplativo de variables sociodemográficas y factores de riesgo relacionados con la infección por el parásito. En paralelo, se les determinó IgG anti-*Toxoplasma* por inmunofluorescencia indirecta. Se encontraron bajos títulos de anticuerpos en la población estudiada, con predominio de mujeres seronegativas, 128/144 (88,9 %). La limpieza de las excretas de las mascotas, así como la presencia de ovarios poliquísticos tuvo una relación significativa con la seropositividad al parásito ($p=0,003$ y $p=0,033$, respectivamente). En conclusión, la presencia de infección latente por *T. gondii* cobra importancia en las mujeres de edad fértil y merece realizar investigaciones futuras respecto al tema en la Red Nacional de Salud Pública de Cuba.

Palabras claves: Mujeres en edad fértil, *Toxoplasma*, factores de riesgo

Listado de abreviaturas

ADN	Acido desoxirribonucleico
APP	Antecedentes patológicos personales
AS	Áreas de salud
CDC	Centro de control y prevención de enfermedades, del inglés <i>Center for disease control</i>
DM	Diabetes mellitus
DT	Disfunción tiroidea
ELISA	Ensayo inmunoabsorbente, del inglés <i>Enzyme Linked immunosorbent Assay</i>
HP	Hiperprolactinemia
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
IL	Interleucina
IPK	Instituto de Medicina Tropical
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MEF	Mujeres en edad fértil
MH	Microadenoma hipofisiario
NK	Células asesinas, del inglés <i>Natural killer</i>
O	Obesidad
OP	Ovarios poliquísticos
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa, del inglés <i>Polymerase chain reaction</i>
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	Sistema nervioso central
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
TC	Toxoplasmosis congénita
Th	Células cooperadoras, del inglés <i>T helper cell</i>

Tabla de Contenidos

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS	4
III.	MARCOTEÓRICO	5
	III.1. <i>Toxoplasma gondii</i> . Antecedentes históricos.....	5
	III.2. Clasificación taxonómica.....	6
	III.3. Morfología.....	6
	III.4. Ciclo Biológico.....	9
	III.5. Genotipos y virulencia de <i>T. gondii</i>	10
	III.6. Epidemiología. Distribución geográfica.....	11
	III.7. Vías de transmisión.....	13
	III.8. <i>Toxoplasma gondii</i> y enfermedades crónicas.....	14
	III.9. Factores de riesgo.....	15
	III.10. Medio ambiente y supervivencia.....	15
	III.11. Manifestaciones Clínicas.....	15
	III.12. Inmunopatogenia.....	19
	III.13. Diagnóstico.....	20
	III.14. Prevención.....	23
	III.15. Tratamiento.....	24
	III.16. Vacunas.....	29
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS	
	IV.1. Tipo de estudio.....	31
	IV.2. Población de estudio.....	31
	IV.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	32
	IV.4. Limitaciones.....	32
	IV.5. Definición operacional de variables.....	33
	IV.6. Procedimiento para la obtención de la información.....	35
	IV.7. Procedimiento para la realización y validación del cuestionario.....	35

IV.8. Toma, conservación, traslado y procesamiento de la muestra.....	35
IV.9. Análisis estadístico.....	36
IV.10. Aspectos éticos.....	36
V. RESULTADOS.....	38
VI. DISCUSION.....	43
VII. CONCLUSIONES.....	54
VIII. RECOMENDACIONES.....	55
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
X. ANEXOS	

I. Introducción

La toxoplasmosis es una zoonosis causada por *Toxoplasma gondii*, parásito protozoario perteneciente a la familia Apicomplexa, y única especie en su género, de distribución universal aunque varía de unos países a otros⁽¹⁾. Los valores de prevalencia oscilan entre 10-80%, según la región; siendo más frecuente en zonas rurales y climas templados y húmedos⁽²⁾. A nivel mundial, se ha reportado prevalencia a *T. gondii* en mujeres de edad fértil (MEF) en diferentes regiones, en América Latina, Europa Oriental y Central, Oriente Medio, Sudeste Asiático y África⁽³⁾, pero fundamentalmente en Sudamérica, es donde se encuentran las mayores frecuencias. En Paraguay, se han notificado prevalencias de 63,0 %⁽⁴⁾; mientras que en Venezuela los valores fluctúan entre 15,7 % y 48,0 %, lo cual pudiera estar relacionado con las condiciones climáticas y los hábitos personales⁽⁵⁾. Por otra parte, en Colombia se informan valores de 29,9 % a 71,8 %^(6, 7), en Brasil de 18,3 % a 51,7 %^(8, 9), en Argentina 55,9 %⁽⁶⁾ y en Chile de 23,0 % a 94,3 %⁽¹⁰⁾.

El gato doméstico es el reservorio más importante de *T. gondii*, dado que se trata del hospedero definitivo donde tiene lugar el ciclo sexual del parásito. En el hombre y otros animales, ocurre el ciclo asexual y constituyen los hospederos intermediarios de la infección⁽¹¹⁾. La vía de transmisión más frecuente es la digestiva, en particular por la ingestión de carne cruda o poco cocida infectada con quistes tisulares y el consumo de agua o alimentos contaminados con ooquistes presentes en heces de felinos fundamentalmente *Felis catus*^(4, 12).

Otras fuentes de infección reportadas, pero menos frecuentes, son la transplacentaria⁽¹³⁾, los trasplantes de órganos, las transfusiones de sangre o leucocitos, y con menor frecuencia, accidentes de laboratorio^(3, 4).

Estudios internacionales informan acerca del estado serológico en MEF frente a *T. gondii* y los factores de riesgos que incrementan la posibilidad de incidencia de esta entidad. Los elementos predisponentes que se describen con más frecuencia son: la edad fisiológica de la persona, nivel educacional, el contacto con animales, la exposición a riesgos ambientales como clima cálido y húmedo y estilos de vida que incluyen hábitos y costumbres inadecuadas^(1, 13). Las MEF que se infectan con *T. gondii* antes de la gestación, se convierten en

seropositivas al parásito, condición que ofrece protección inmunológica al feto para un futuro embarazo. Por otro lado, las que enfrentan la etapa gestacional seronegativas y se ponen en contacto con el microorganismo, pudieran padecer toxoplasmosis congénita (TC) con diferentes posibilidades de daño fetal, siendo más severa pero menos probable al comienzo de la concepción o durante el primer trimestre del mismo⁽¹²⁾.

La incidencia de la toxoplasmosis gestacional y TC varía mucho entre países e incluso de una región a otra dentro del propio país. La primoinfección materna suele ser subclínica pero la infección congénita varía de 1/1000 a 1/10,000 nacidos vivos. En los países europeos, donde existe vigilancia epidemiológica de la entidad, en 2017 se notificaron 5,3 casos por 100 000 nacidos vivos^(14, 15). En 2019, se publicó un metanálisis que incluyó 217 estudios con 902 228 mujeres embarazadas de 74 países, publicados entre enero de 1988 y noviembre de 2018, el cual documentó una prevalencia global de infección aguda por *T. gondii* de 1,1 % (IC del 95 %: 0,9-1,2 %). Los autores concluyeron que el riesgo de adquirir la infección por *Toxoplasma* durante la gestación es de gran importancia clínica y se deben aplicar medidas estrictas de prevención para minimizar el riesgo de exposición al parásito en este grupo poblacional⁽¹⁴⁾. Aun conociendo los criterios antes expuestos, se ha comprobado en los últimos años que la infección latente por *Toxoplasma* se relaciona con otras enfermedades crónicas como las de etiología neuropsiquiátricas, entre ellas alzheimer y esquizofrenia^(16, 17), también con las enfermedades autoinmunes tiroideas, y algunas de causa endocrina, como diabetes mellitus (DM) y obesidad (O)⁽¹⁸⁾.

En Cuba, en 1987, se realizó la Encuesta Nacional de *Toxoplasma*, lo que evidenció que 29,7 % de la población tenía anticuerpos contra *T. gondii* y 65,0 % de MEF aún no habían contraído la infección⁽¹⁹⁾. La seroprevalencia de anticuerpos IgG-anti *Toxoplasma* en gestantes se ha determinado de forma eventual, aunque los estudios realizados en los últimos años no incluyen muestras representativas de alcance nacional.

En 1990-1991, se estudiaron mujeres gestantes de algunos municipios periféricos de La Habana (Playa y Marianao), donde se reportó que 70,9 % tenían anticuerpos anti *T. gondii*⁽²⁰⁾. En 2004, se realizó una investigación en

gestantes de La Lisa, La Habana, donde la seroprevalencia promedio fue 44,2 %⁽²¹⁾.

Por otra parte, entre los años 2010-2011, se muestrearon gatos domésticos en los municipios de La Habana, donde la seroprevalencia al parásito fue 74,0 % en los territorios centrales, entre ellos, Plaza de la Revolución y 66,0 % en los municipios periféricos. En ese marco, se evidenció que los propietarios tenían bajo nivel de conocimientos sobre toxoplasmosis y por tanto acerca de cómo prevenir la infección⁽²²⁾.

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito y motivados por la ausencia de estudios sero-epidemiológicos recientes relacionados con la infección por *T. gondii* en mujeres cubanas de edad fértil, se realiza el presente estudio en el municipio Plaza de la Revolución. En esta localidad se presentó fácil acceso para implementar la investigación en tiempos de Covid 19, la cual permitió conocer la condición serológica de las MEF frente a la infección por el parásito, así como los factores de riesgo relacionados con esta condición.

II. OBJETIVOS

General

Determinar el comportamiento sero-epidemiológico de la infección por *T. gondii* en MEF de tres áreas de salud (AS) del municipio Plaza de la Revolución, 2019-2021.

Específicos

1. Caracterizar las mujeres de edad fértil según variables sociodemográficas y los resultados serológicos frente a la infección por *T. gondii*.
2. Identificar la posible relación entre los factores de riesgo encuestados y los resultados serológicos.
3. Determinar en las mujeres estudiadas la posible relación entre la seropositividad a *Toxoplasma* y la presencia de antecedentes patológicos personales.

III. MARCO TEÓRICO

III.1. *Toxoplasma gondii*. Antecedentes históricos.

Toxoplasma gondii se observó por primera vez en células mononucleares del bazo e hígado de un roedor del norte de África (*Ctenodactylus gondii*) por Nicolle y Manceaux en 1908⁽¹¹⁾. Inicialmente, los autores consideraron que se trataba de una especie de *Leishmania*⁽¹²⁾, pero un año más tarde, concluyeron que se trataba de un nuevo género y lo denominaron *T. gondii* por su forma arqueada (del griego toxon = arcos) y por el nombre del roedor en que fue encontrado, *gondii*⁽¹²⁾. En 1909, Splendore descubrió este protozoo como un parásito intracelular obligado en el cerebro de un conejo de laboratorio en São Paulo, Brasil⁽²³⁾.

Con el decursar del tiempo, *T. gondii* se identificó en numerosos vertebrados homeotermos (aves y mamíferos)⁽²⁴⁾. Diversos estudios se han realizado con el objetivo de conocer su ciclo biológico, las pruebas diagnósticas y las medidas de control y prevención para evitar el contagio.

En 1923, este protozoo fue reconocido como causa de enfermedad humana, al ser diagnosticado por Janku, en Praga, en el ojo humano, mediante necropsia, en un niño con hidrocefalia⁽²⁵⁾. Wolf y Cowen en ese mismo año, documentaron por vez primera el mecanismo de transmisión congénita en humanos⁽²⁶⁾. En 1939, estos autores aislaron el microorganismo en lactantes con encefalomiелitis congénita⁽¹²⁾.

Durante la década de los 40, Sabin y Feldman implementaron la primera técnica de diagnóstico serológico (Prueba del colorante, Prueba de lisis parasitaria). La reacción se basa en la inhibición de la coloración que experimentan *Toxoplasmas* frescos obtenidos del exudado peritoneal de ratones blancos infectados, cuando se ponen en contacto con anticuerpos específicos, y con un factor semejante al complemento ("factor accesorio"), que se encuentra en el suero humano. Los parásitos sufren una lisis citoplasmática y no quedan teñidos con azul de metileno alcalino. Aunque ha sido modificada por algunos autores, se considera altamente específica, sensible y capaz de dar resultados cuantitativos y reproducibles, la cual resultó ser la técnica de referencia⁽²³⁾.

La técnica de inmunofluorescencia fue utilizada para su identificación por primera vez en 1957, por el investigador Goldman. Posteriormente, se introdujo la prueba indirecta, la cual utiliza una antiglobulina humana acoplada a fluoresceína para poner en evidencia la unión del anticuerpo específico sobre *Toxoplasma*⁽²³⁾.

En Cuba, los especialistas dedicados al estudio de la medicina igualmente realizaron diversas investigaciones. En 1956, Embil logró aislar por primera vez *Toxoplasma* en humanos; se trataba de un caso de TC en un recién nacido. En 1958, Kourí observó frecuentes calcificaciones cerebrales en niños; así como la coriorretinitis, microftalmia, la hidrocefalia y microcefalia, posiblemente causadas por este parásito⁽²⁷⁾.

Los científicos arribaron a la conclusión que *T. gondii* es un parásito coccidio de los félidos, donde el ser humano y otros animales de sangre caliente sirven como hospedero intermediario⁽¹²⁾; los cuales pueden infectarse con el protozoo a través de diferentes vías. Una vez que se demostró la transmisión de los felinos al hombre, en 1958, el Comité Mixto formado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), reconocieron la toxoplasmosis como una zoonosis de importancia médica⁽²⁸⁾.

En los hospederos, el parásito puede movilizarse rápido y viajar activamente a través de la sangre, atravesar barreras biológicas como la pared intestinal, la barrera hematoencefálica y la placenta⁽²⁹⁾.

III.2. Clasificación taxonómica.

Toxoplasma gondii es un parásito que pertenece al reino Protista, subreino Protozoo, Phylum Apicomplexa, clase Sporozoa, subclase Coccidia, orden Eucoccidiorida, suborden Eimeria, familia Sarcocystidae, género *Toxoplasma*, especie *gondii*⁽¹⁾.

III.3. Morfología

Se reconocen tres estadios infecciosos de transmisión del parásito a los hospederos intermediarios y definitivos:

Ooquistes (Figura 1): Este estadio se adquiere por contacto directo, con agua o alimentos contaminados, y contienen los esporozoitos presentes en las heces

del gato (hospedero definitivo). Estas estructuras miden aproximadamente entre 10-12 μm de diámetro y se forman en las células de la mucosa intestinal de los gatos que han ingerido quistes en carnes mal cocidas u otros tejidos animales, o por medio de oocistos liberados al ambiente por otros gatos⁽¹¹⁾. Son muy resistentes, y viables en el suelo y agua potable en un período comprendido entre 18 y 24 meses. Se ha demostrado que los ooquistes sobreviven en agua de mar por más de seis meses, por lo que se sugiere que los ambientes costeros puedan ser una fuente de infección⁽¹⁾.



Figura 1. Ooquistes de *T. gondii*.

Fuente: <https://www.google.com.cu/search?q=quiste+de+toxoplasma+gondii>

Taquizoito (Figura 2): Es una forma intracelular obligada que requiere de una célula hospedera para formar un pseudoquiste. Es la fase de proliferación rápida de *T. gondii*, mediante la cual se disemina la infección, los mismos destruyen las células en las cuales se reproducen, por tal motivo son responsables de la sintomatología al inicio del proceso infeccioso. Los taquizoitos miden aproximadamente $2 \times 6 \mu\text{m}$ y presentan forma de media luna, con un extremo anterior conoide y uno posterior redondeado^(1, 11). Este estadio es el elemento de infección placentaria durante el embarazo, así como en infecciones adquiridas por trasplante de órganos⁽¹⁾

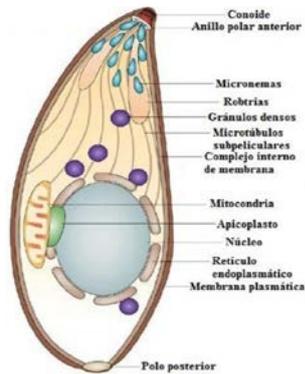


Figura 2. Representación del trofozoito de *T. gondii*

Fuente: <https://www.google.com.cu/search?q=quiste+de+toxoplasma+gondii>

Quistes tisulares: Se originan dentro de las células y pueden llegar a alcanzar medidas que superen los 200 μm , tienen forma redondeada con pared propia, la cual es elaborada por el propio parásito para defenderse del medio y son capaces de generar una alta reserva de glucógeno que le permite vivir aislado del metabolismo del hospedero.

Quistes (Figura 3): Contienen los bradizoitos, los cuales son trofozoitos de proliferación lenta que están presentes en los cuadros latentes o crónicos. Algunos permanecen latentes durante años en diversos tejidos, sobre todo en músculo esquelético, miocardio y cerebro. La reactivación puede ocurrir cuando se deteriora la inmunidad celular⁽¹⁾.

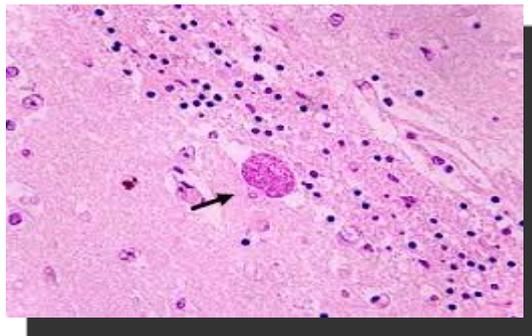


Figura 3: Quiste hístico de *T. gondii*

Fuente: <https://www.google.com.cu/search?q=quiste+de+toxoplasma+gondii>

III.4. Ciclo Biológico.

Toxoplasma gondii cuenta con un ciclo de vida heteroxeno, el cual comienza cuando los hospederos definitivos ingieren presas infectadas con quistes

tisulares del parásito. Estas estructuras contienen en su interior bradizoitos, los cuales se liberan en el tracto gastrointestinal del gato por la acción de las enzimas digestivas e invaden los enterocitos generando la vacuola parasitófora intracelular. En el interior de la vacuola, ocurre la diferenciación de los bradizoitos en macrogametocito o célula femenina y microgametocito o célula masculina. Tras la fertilización de la célula femenina se origina como resultado el ooquiste inmaduro, que es excretado en las heces de los felinos⁽¹¹⁾. Las estructuras inmaduras esporulan en dos o tres días bajo condiciones de humedad y temperatura adecuadas, generándose un ooquiste maduro infeccioso que contamina aguas y hortalizas. En los hospederos intermediarios infectados por vía oral, se liberan los esporozoitos de los ooquistes los cuales se diferencian en taquizoitos, que proliferan rápidamente al interior de una vacuola en el epitelio intestinal donde destruyen el epitelio y alcanzan el torrente sanguíneo, y es entonces cuando se produce la sintomatología de la toxoplasmosis aguda⁽¹¹⁾.

Cuando la infección ocurre por consumo de carnes mal cocidas que contienen quistes tisulares, de igual forma los bradizoitos pasan a taquizoitos para diseminarse en sistema retículo endotelial⁽¹¹⁾. Por otra parte, los taquizoitos como formas libres del parásito pueden contaminar a los susceptibles si las vías son la transplacentaria y la transfusional (Figura 4).

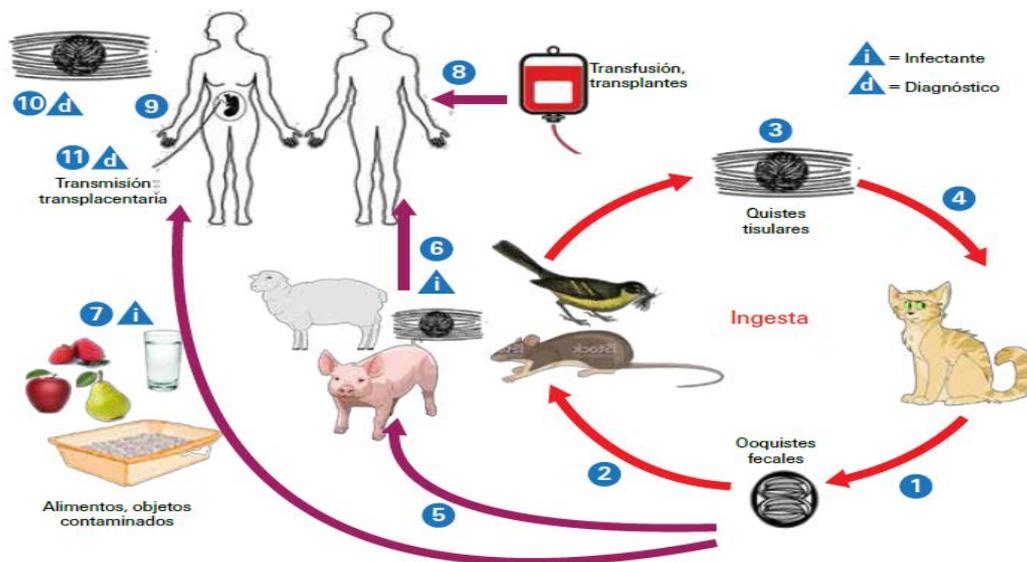


Figura 4. Ciclo de vida de *T. gondii*. 1 Ooquistes no esporulados en las heces del gato 2 Hospederos intermediarios infectados al ingerir ooquistes 3 Ooquistes se transforman en taquizoitos después de la

ingestión, se localizan en tejido nervioso y muscular y se transforman en bradizoitos de quistes tisulares ⁴
Gatos infectados con el consumo de hospederos intermediarios infectados ⁵ Animales para el consumo humano infectados con quistes tisulares después de ingerir ooquistes esporulados en el medio ambiente ⁶
Infección humana que puede ocurrir por varias rutas: Comer carne poco cocida de animales infectados ⁷
Consumir alimentos o agua contaminados con forma infectante ⁸ Cambiar la caja de arena de un gato ⁸
Contagio a través de transfusiones de sangre o trasplantes de órganos ⁹ Contagio por vía transplacentaria ¹⁰
Quistes tisulares en el humano (ojo, músculo esquelético, miocardio, cerebro), se pueden diagnosticar ¹¹
mediante serología y observar en muestras de biopsias teñidas ¹¹ Diagnóstico de infecciones congénitas se puede lograr detectando ADN de *T. gondii* en líquido amniótico mediante la PCR.

Fuente: Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades. <http://www.cdc.gov/dpdx/>.

III.5. Genotipos y virulencia de *T. gondii*.

Las diferencias que se muestran en la patogenicidad, infectividad y virulencia entre las diferentes cepas de *Toxoplasma* en roedores, pudieran ser observadas en humanos⁽¹⁾. La importancia del conocimiento filogenético de *T. gondii* está marcada fundamentalmente, por la existencia de distintas variantes del parásito, que inducen diversas respuestas de citocinas, lo que genera varios desordenes clínicos y bioquímicos en el hospedero y la modulación del proteoma del hospedero⁽²⁾.

Se ha planteado que infecciones anteriores con un genotipo determinado de *T. gondii*, no proporciona protección inmunológica contra ooquistes de otro genotipo. Esto se plantea como una de las hipótesis para explicar casos de re-infección⁽²⁴⁾.

Existen tres linajes clonales en Europa, Norte América y África: Tipo I (RH, GT1, CAST), el cual se ha encontrado fundamentalmente en pacientes inmunocomprometidos que han padecido una reactivación de la infección por *T. gondii*; Tipo II (ME49, WIL, HART), es más frecuente en humanos infectados y animales domésticos, y el tipo III (VEG, MOO, SOU), es predominante en animales y ocasionalmente en humanos. En Norteamérica, se ha descrito un cuarto linaje, Tipo XII, predominante en animales salvajes⁽³⁰⁾.

Por otra parte, la mayoría de los aislamientos que se encuentran en Suramérica, Asia y África son genéticamente distintos de los clones I, II y III, lo que confiere mayor virulencia y fármaco-resistencia⁽³¹⁾. Se ha demostrado que las últimas cepas identificadas, son productos de recombinaciones recientes, siendo compleja su clasificación en el actual sistema de agrupación de genotipos. El serotipo NE-II ha sido asociado con la residencia rural, bajo estatus socioeconómico y etnia hispana⁽¹⁾.

III.6. Epidemiología

Distribución geográfica

Toxoplasma gondii es el parásito más común en el mundo. Se considera que como promedio, entre un cuarto y un tercio de la población mundial padecen una infección crónica por este protozoo⁽³²⁾.

Científicos norteamericanos han analizado trazas de ácido desoxirribonucleico (ADN) de *T. gondii* encontradas en diferentes partes del mundo, concluyendo que todas las cepas actuales son descendientes de un antepasado común que existió hace 10 millones de años y que luego dio origen a cuatro grupos: dos en Sudamérica, uno en Norteamérica y uno de distribución mundial. Hace aproximadamente un millón de años, la materia genética de estos 4 grupos antiguos fue redistribuida entre 11 grupos distintos de este protozoo, los que a su vez dieron origen a las 46 cepas conocidas en la actualidad⁽³³⁾.

A nivel mundial, la seroprevalencia de *T. gondii* varía entre 1 % y 99 %. Fundamentalmente en Sudamérica, se reportan valores entre 29,9 % y 71,8 % en Colombia, 14,2 % en Venezuela, 49,2 % en Brasil, 18,3 % a 51,8 % en Argentina, 55,9 % en Chile y 23,0 % a 94,3 % en Paraguay⁽⁴⁾. Sin embargo, en un mismo país, estos datos pueden cambiar en función del nivel socioeconómico, nivel educacional, condiciones climáticas, entre otros factores como: ingesta de carne cruda o mal cocida, contacto con felinos y el estado de inmunodepresión. En zonas rurales es donde se observa la mayor endemidad⁽¹¹⁾.

PREVALENCIA *Toxoplasma gondii*



Figura 5. Prevalencia de toxoplasmosis.

Fuente: <https://images.app.goo.gl/CNuS1cnQiJ67qRY37>

Según la encuesta nacional sobre toxoplasmosis que se realizó en 1987 en Cuba, 29,7 % de la población tenía títulos de anticuerpos contra *T. gondii*, con una seropositividad en MEF de 35 % y 65 % mujeres seronegativas⁽¹⁹⁾. En 1994, Martínez *et al* informó 71,0 % de seropositividad en gestantes de cuatro municipios de La Habana⁽³⁴⁾. A finales del 2001, se realizaron investigaciones sero-epidemiológicas en la región occidental en mujeres embarazadas, donde se reportaron cifras que oscilaron entre 52,4 % y 71,0 %⁽³⁵⁾.

III.7. Vías de transmisión

Transmisión por vía oral: El consumo de aguas u hortalizas contaminadas por ooquistes, la manipulación de tierra o plantas que estén en contacto con excrementos de felinos, la ingestión de carnes crudas o semicocidas, así como la higiene inadecuada de las manos, constituyen las principales vías de transmisión oral. Las carnes bien cocidas o refrigeradas no suelen contener formas infectantes⁽¹⁾.

Transmisión por vía placentaria: La primo-infección toxoplásmica puede ocurrir durante el período gestacional en un tercio o menos de las mujeres, el protozoo (taquizoito) puede atravesar la barrera placentaria y originar formas clínicas de gravedad variable. Sin embargo, si la infección aconteció con anterioridad, la inmunidad generada minimiza el riesgo de infección del feto⁽¹⁾.

Transmisión parenteral: Existen casos de humanos contagiados de toxoplasmosis por transfusión de sangre o a través de hemoderivados de donantes infectados, por lo que es de gran relevancia para la sociedad el peligro de transmisión de la infección por *T. gondii* a partir de transfusiones de sangre de personas asintomáticas, aparentemente saludables⁽³⁶⁾.

Transmisión intercutánea: La piel sana funciona como una barrera impermeable a *T. gondii*, sin embargo cualquier lesión cutánea puede constituir la puerta de entrada para un posible contagio. La contaminación suele ser debida a manipulación de carnes parasitadas, por el contacto con objetos sucios, o con saliva de gatos infestados ^(1, 24, 33, 37).

Transmisión por trasplantes de órganos: Se ha demostrado la transmisión de la infección por trasplante de órganos (p. ej., corazón, pulmón, riñón y médula ósea) de un donante seropositivo a un receptor seronegativo. En los

receptores de médula ósea, la toxoplasmosis casi siempre se debe a la recrudescencia de una infección latente más que guardar relación con el trasplante ⁽³⁸⁾.

Otra vía de transmisión: Con menor frecuencia se ha reportado transmisión por accidentes de laboratorio⁽³⁹⁾.

III.8. *Toxoplasma gondii* y enfermedades crónicas.

Se han desarrollado investigaciones científicas con el objetivo de estudiar la asociación entre *T. gondii* y enfermedades crónicas, como el trastorno bipolar, Alzheimer y esquizofrenia⁽¹¹⁾. En otros estudios, se ha demostrado asociación entre la infección con una serie de cambios de comportamiento del hospedero. Estos cambios pueden facilitar la transmisión de los parásitos e influir en las enfermedades neurológicas. Durante la infección, además de la presencia de *T. gondii* en las neuronas, también se manifiestan respuestas neuroinmunes y hormonales mediadas por el hospedero en respuesta a la infección parasitaria. *Toxoplasma* induce numerosos cambios en las neuronas del hospedero y altera globalmente las vías de señalización neurológicas del mismo⁽⁴⁰⁾. Los investigadores continúan estudiando el tema, y proponen que se deben realizar un mayor número de estudios con muestras representativas.

III.9. Factores de riesgo.

Los factores de riesgo que más se describen en la literatura son: cohabitación con gatos infectados por el parásito, consumo de agua y alimentos contaminados con ooquistes de *T. gondii*, contacto con tierra, no control de las excretas de los gatos por los dueños y de su alimentación.

Estudios realizados muestran que no existe asociación entre tener gatos u otro animal doméstico con la infección por *T. gondii*, lo cual está dado por la transmisión horizontal interespecies^(41, 42).

III.10. Medio ambiente y supervivencia.

Toxoplasma gondii es más común encontrarlo en ambientes cálidos y húmedos, por ello su supervivencia se ve afectada bajo condiciones de sequía, baja humedad y altas temperaturas. Estudios realizados evidencian que los ooquistes infecciosos permanecen viables por más de un año, especialmente

en condiciones tropicales donde la temperatura y la precipitación pueden mantener la humedad del suelo durante largos períodos de tiempo⁽⁴³⁾. Los ooquistes inmaduros son expulsados al exterior en las heces de los gatos y se hacen virulentos en su contacto con el medio ambiente, son infectantes para los gatos y hospederos intermediarios, incluyéndose el humano. Su maduración (esporulación) es más o menos rápida y en relación con la temperatura, no ocurre por debajo de los 4°C ni por encima de los 37 °C⁽⁴⁴⁾.

III.11. Manifestaciones Clínicas

La toxoplasmosis es más frecuente en personas inmunocomprometidas con deficiencias de la inmunidad celular (linfocitos T defectuosos), en los tratados con corticoides o fármacos citotóxicos, en pacientes que reciben tratamientos contra el factor de necrosis tumoral, así como en aquellos que presentan tumores malignos hematológicos, trasplantes de órganos o SIDA⁽¹²⁾.

La toxoplasmosis describe la enfermedad clínica o tisular causada por *T. gondii* y es diferente de la infección por este parásito que es asintomática en la mayoría de los pacientes inmunocompetentes⁽¹²⁾. Según el libro de Enfermedades infecciosas de Mandell, Douglas y colaboradores, toxoplasmosis se clasifica en cinco grupos: 1) adquirida en pacientes inmunocompetentes, 2) adquirida o reactivada en inmunodeprimidos, 3) ocular, 4) durante el embarazo, y 5) congénita. En cualquiera de estas categorías, la presentación clínica de la toxoplasmosis no es específica y se debe plantear un amplio diagnóstico diferencial para cada síndrome clínico⁽¹²⁾.

Los síntomas y el curso de la infección dependen de varios factores, incluyendo la vía de inóculo, la virulencia de la cepa, la edad gestacional en el caso de infección vertical, el sexo, los factores genéticos, y el estado inmune de los individuos⁽⁴⁵⁾.

Las manifestaciones clínicas se hacen más evidentes en los grupos de riesgo, y aparecen síntomas y signos como, cefalea, confusión, encefalitis, fiebre, náuseas, vómito, retinocoroiditis (inflamación de la retina), daño sistémico generalizado, hepato o esplenomegalia (agrandamiento del hígado o el bazo, respectivamente) y adenopatías.

Lo más habitual es que la toxoplasmosis curse con linfadenopatías cervicales asintomáticas, pero todos o cualquier grupo ganglionar puede estar aumentado

de tamaño. A la palpación, los ganglios son delimitados y no dolorosos, no suelen superar los 3 cm de diámetro, muestran un grado de consistencia variable y no presentan supuración. Sin embargo, en ocasiones los ganglios duelen o forman conglomerados. Puede aparecer fiebre, malestar, sudoración nocturna, mialgias, odinofagia, exantema maculopapuloso y hepatoesplenomegalia. La clínica se puede parecer a la que se presenta en caso de una mononucleosis infecciosa o infección causada por citomegalovirus.

El facultativo debe llevar a cabo una evaluación general y descartar además otras causas de eventos linfoproliferativos, que puedan ser malignos como el linfoma. Por esta razón, en caso de no existir respuesta al tratamiento o presentarse aumento en el tamaño de los ganglios o que las adenopatías se fijen a estructuras profundas o presenten cambios en su consistencia, es necesario llevar a cabo una biopsia⁽¹²⁾.

Un individuo inmunocompetente es capaz de eliminar el parásito durante su entrada al organismo, o puede producirse la formación de quistes tisulares que permanecerán de por vida. En la mayoría de estas personas, la infección primaria por *T. gondii* es asintomática y generalmente auto-limitada.

Por otra parte, un individuo inmunodeprimido, donde los mecanismos de evasión de la respuesta inmune priman sobre una débil respuesta celular y humoral, se produce una liberación masiva de trofozoitos que puede ocasionar consecuencias letales al paciente⁽¹⁾.

Muchas veces la única manifestación de la toxoplasmosis, es la ocular, y puede aparecer tanto por infecciones agudas como crónicas. La patología ocular que se describe en la toxoplasmosis, es generalmente el resultado del rompimiento de quistes tisulares situados básicamente en la retina, produciéndose en ella lesiones focales⁽¹¹⁾.

En su forma típica, origina una coriorretinitis necrotizante focal, granulomatosa, generalmente unilateral. Cuando es intensa, se describe la clásica imagen de faro en la niebla. La forma congénita se manifiesta habitualmente como una reinocoroiditis, con frecuencia bilateral hasta en 85 % de los casos, afecta sobre todo la región macular, lo que compromete la agudeza visual⁽⁴⁶⁾.

La toxoplasmosis se considera dentro de las entidades del complejo TORCHS (Toxoplasmosis, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes virus y Sífilis) que son las causas más importantes de infección fetal⁽⁴⁷⁾.

El Programa Materno Infantil cubano es una de las prioridades del Sistema Nacional de Salud Pública. Uno de sus acápites se refiere a la prevención de enfermedades que causan malformaciones congénitas, como toxoplasmosis. El conocimiento de la condición inmunológica de las MEF (15 - 49 años) frente a la infección por *T. gondii* y la repercusión de una posible primoinfección en su etapa gestacional, son determinantes que requieren especial atención para prevenir futuros daños maternos-fetales.

La infección por *T. gondii* en el embarazo puede producir graves consecuencias en el feto, como muerte intrauterina, aborto espontáneo tanto de fetos como de mortinatos, coriorretinitis, hidrocefalia, calcificaciones cerebrales, microcefalia, microftalmia, ceguera, retraso mental o psicomotor^(1, 48).

La barrera materno-fetal es más eficaz durante el primer trimestre de gestación, pero a medida que avanza el embarazo este riesgo de transmisión aumenta debido a que la barrera se hace menos competente al paso del parásito. Los niños nacidos de una madre infectada en el primer trimestre tienen alta probabilidad de estar gravemente afectados; mientras que 80 % de los que se infectan durante el tercer trimestre nacen asintomáticos. Todos los recién nacidos con TC requieren tratamiento, incluyendo los que nacen asintomáticos para evitar el riesgo de desarrollo de secuelas tardías ⁽⁴⁸⁾.

Dos cuadros clínicos son los más frecuentes: una forma visceral con hepatoesplenomegalia e ictericia similar a sepsis neonatal y un síndrome neurológico acompañado de daño ocular. En el caso del síndrome visceral, la hiperbilirrubinemia se presenta con predominio de bilirrubina directa y puede acompañarse de trombocitopenia. Las formas neurológicas son indicativas de infecciones maternas adquiridas durante el primer trimestre de embarazo⁽¹¹⁾.

III.12. Inmunopatogenia

Toxoplasma gondii se multiplica a nivel intracelular en el foco de invasión (el tubo digestivo es la principal vía y el lugar inicial de infección en la naturaleza); los bradizoítos liberados de los quistes tisulares o los esporozoítos liberados de

los ooquistes, que se convierten en taquizoitos, entran en las células epiteliales intestinales y se multiplican dentro de ellas. Los gérmenes se diseminan en primer lugar a los ganglios linfáticos mesentéricos y posteriormente, a órganos lejanos por invasión de los vasos linfáticos y la sangre. La formación de quistes tisulares tiene lugar en múltiples órganos y tejidos durante la primera semana de infección⁽¹²⁾.

En los individuos inmunocompetentes, el sistema inmunitario controla la proliferación de los taquizoitos e induce su conversión a bradizoitos, lo que facilita la formación final de quistes tisulares (infección crónica). Los quistes tisulares persisten a lo largo de toda la vida del hospedero, y *T. gondii* puede aislarse de tejidos de individuos que han fallecido por otras causas diferentes a la toxoplasmosis.

Parece que se necesita la activación de respuestas inmunitarias bien orquestadas para que la resistencia contra *T. gondii* sea satisfactoria. Las respuestas inmunitarias innata, humoral y celular probablemente estén implicadas en la prevención de una proliferación descontrolada de taquizoitos. Estos mecanismos de defensa abarcan la activación del sistema de monocitos y macrófagos, las células dendríticas, los linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer*) y los linfocitos T $\alpha\beta$ y δ ; los linfocitos T CD4+ y CD8+ citotóxicos específicos contra *T. gondii*, el interferón γ , la interleucina (IL) 12, el factor de necrosis tumoral α , la IL-10 y otras citocinas, el factor β transformador del crecimiento, las moléculas coestimuladoras (p. ej., ligando CD28, CD40) y, en alguna medida, las inmunoglobulinas.

Estudios recientes revelan que las respuestas inmunitarias de tipo 1 innatas relacionadas con linfocitos citolíticos productores de interferón γ y neutrófilos, más que las vinculadas a linfocitos T productores de interferón γ , predeterminan la resistencia del hospedero a *T. gondii*.

En los pacientes inmunodeprimidos infectados previamente por *T. gondii*, la disminución de las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T o la alteración grave de las mediadas por linfocitos B pueden facilitar la reactivación de la infección (esto es, la conversión de los bradizoitos de sus quistes tisulares en taquizoitos de proliferación rápida). En este contexto, la toxoplasmosis pudiera ser letal si no se trata.

III.13. Diagnóstico

Para la realización del diagnóstico de la toxoplasmosis, se utilizan métodos directos e indirectos. Los métodos directos tienen el objetivo de demostrar la presencia de *Toxoplasma* en sus formas de taquizoítos o quistes en los tejidos, excreciones y líquidos corporales, así como, lesiones características como inflamación y focos de necrosis en diversos órganos⁽¹¹⁾.

Dentro de estos métodos se incluyen: la histopatología junto con la inmunohistoquímica. Otros métodos de detección directa son: el aislamiento del agente a partir de la inoculación en ratones o cultivos celulares con preparados de tejidos potencialmente infectados y demostración del ADN del parásito por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*).

Hasta el momento, los métodos indirectos de detección de anticuerpos IgM e IgG contra *Toxoplasma* han sido las herramientas más utilizadas y han llevado a discriminar entre una infección primaria, aguda ó crónica⁽¹¹⁾.

Aislamiento del parásito o bioensayo

El diagnóstico de la toxoplasmosis aguda puede realizarse mediante la inoculación de muestras de sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), material ganglionar y otros líquidos o tejidos corporales, en la cavidad peritoneal de ratones inmunosuprimidos o susceptibles como la cepa BALB/c. La presencia de los taquizoítos se constata mediante microscopía de contraste de fases de 6 a 10 días después de la inoculación. Los parásitos se observan con su forma característica de media luna con membrana y citoplasma refringente y un núcleo redondo denso ubicado en el centro del parásito. En algunos casos presenta una motilidad en forma de serpentín o de movimientos rotatorios, aunque también los parásitos pueden solo presentar un movimiento vibratorio tipo browniano⁽¹¹⁾.

Cultivo celular

Los cultivos celulares son muy utilizados para el diagnóstico y aislamiento de parásitos *in vitro*. El parásito se puede aislar de fluidos pulmonares, así como de fluido cerebroespinal en pacientes con SIDA. Este método también se ha utilizado en casos donde se sospecha toxoplasmosis ocular. El procedimiento

consiste en cultivar las células hospederas en medios de cultivo suplementados con suero fetal bovino a fin de aportar los nutrientes necesarios para el crecimiento, y en condiciones de 37 °C y con atmósfera de 5 % de CO₂⁽¹¹⁾. Cuando las células alcanzan una confluencia de 80 % (es decir que 80 % del área de la caja de cultivo esté cubierta con células), se adicionan los líquidos corporales bajo estudio y se mantienen en cultivo por un espacio de tiempo determinado según la cantidad de parásitos en la biopsia.

Dependiendo de la cantidad de parásitos presentes en la biopsia o líquido corporal del paciente será la destrucción de la monocapa celular y la cantidad de taquizoítos recuperados en el sobrenadante⁽¹¹⁾.

Histología

La observación de taquizoítos en cortes histológicos de biopsias es sugerente de la presencia de una infección activa. En contraste, la visualización de quistes tisulares que contengan bradizoítos en muestras histológicas confirma solo una infección en estado crónico de toxoplasmosis. La presencia de quistes en la placenta, en fetos o en recién nacidos es indicativa de una infección congénita, de acuerdo al número de quistes en los cortes histológicos se puede sugerir el caso de una infección activa e inicio inmediato del tratamiento farmacológico⁽¹¹⁾.

Inmunodiagnóstico

Los métodos indirectos se basan en la detección de anticuerpos específicos en suero, plasma, saliva, leche, lágrimas, LCR, amniótico e intraocular, y han sido las herramientas más utilizadas. Se suele diagnosticar sobre la base de las pruebas serológicas con inmunofluorescencia indirecta (IFI) o (ELISA, del inglés, *Enzyme Linked immunosorbent Assay*) para detectar anticuerpos IgG e IgM⁽¹¹⁾. Otros métodos utilizados son, aglutinación en látex, hemoaglutinación, la aglutinación inmunoabsorbente, la prueba de Sabin y Feldman (prueba del colorante), la fijación del complemento y la inmunotransferencia⁽⁴⁹⁾.

La determinación y cuantificación de anticuerpos anti-*T. gondii*, se utiliza para determinar si un paciente o una mujer embarazada han tenido contacto con el parásito o y si la infección se adquirió recientemente. Entre las técnicas serológicas disponibles hay métodos para detectar IgG, IgM, IgA e IgE

específicas de *T. gondii*, y las pruebas de avidéz y aglutinación diferencial basadas en la IgG⁽¹¹⁾.

Para que puedan interpretarse correctamente los resultados de las pruebas serológicas, también es crucial disponer de información clínica relevante para los médicos.

Diagnóstico molecular

Los métodos moleculares detectan ADN-*Toxoplasma* mediante la PCR, y son esenciales para la detección del parásito. Las más utilizadas son el análisis de polimorfismo en el tamaño de los fragmentos de restricción del producto amplificado mediante la PCR, para la identificación del genotipo del parásito, así como el análisis de fusión de alta resolución para determinar mutaciones, polimorfismos y alteraciones epigenéticas a partir de muestras biológicas del protozoo⁽¹¹⁾.

En presencia de compromiso del sistema nervioso central (SNC), la tomografía computarizada o resonancia magnética y la punción lumbar constituye el instrumento diagnóstico de elección para la encefalitis toxoplásmica en los pacientes inmunodeprimidos. La PCR en tiempo real se ha convertido en un método útil para el diagnóstico de la toxoplasmosis en el LCR (asumiendo que la punción lumbar se considera segura y factible) y para el diagnóstico prenatal de la TC en el líquido amniótico⁽¹¹⁾.

III.14. Prevención

Medidas preventivas.

El trabajo profiláctico es muy importante en las gestantes seronegativas y en personas inmunodeprimidas. Se puede realizar con mayor facilidad mediante la educación de estos pacientes por sus médicos personales o cualquier otro personal de salud capacitado al respecto⁽¹²⁾.

Medidas para prevenir la infección primaria por *T. gondii*

- 1- Evitar el contacto con materiales que puedan estar contaminados con heces de gato, sobre todo la manipulación de heces de gato y la práctica de la jardinería. Se recomienda el uso de guantes cuando se tienen que

- realizar estas actividades. Como los ooquistes tardan 1-2 días en madurar, eliminar todas las heces de gato diariamente.
- 2- Desinfectar el lugar donde defecan los gatos con agua casi hirviendo durante 5 minutos antes de manipularlo.
 - 3- Evitar el contacto con las mucosas cuando se manipula carne cruda.
 - 4- Lavarse bien las manos tras el contacto con carne cruda.
 - 5- Se deberían lavar las superficies y utensilios de cocina que hayan estado en contacto con la carne cruda.
 - 6- Cocinar la carne a 67 °C o «muy hecha» (la carne ahumada o curada en salmuera puede ser infecciosa).
 - 7- Evitar la ingesta de carne seca, ahumada o curada.
 - 8- Lavar las frutas y verduras antes de consumirlas.
 - 9- Evitar cortar el pelo a los animales.
 - 10- Evitar el consumo de agua que pueda estar contaminada con ooquistes.

La TC es una enfermedad prevenible, por tanto es responsabilidad del personal de salud que atienden a las gestantes, educarlas para evitar la infección que puede afectar al feto. La ausencia de un programa de cribado serológico en las gestantes como chequeo de rutina en nuestro país, condiciona que la educación sanitaria sea la forma principal de prevenir esta enfermedad.

III.15. Tratamiento

Pacientes inmunocompetentes

No se requiere tratamiento para pacientes inmunocompetentes que son asintomáticos o tienen toxoplasmosis aguda leve no complicada. El tratamiento de la toxoplasmosis está indicado en los pacientes inmunocompetentes con una infección aguda en el contexto de fiebre continua, miocarditis, miositis, hepatitis, neumonía, lesiones cerebrales o lesiones cutáneas y linfadenopatía acompañada de síntomas graves o persistentes⁽⁴⁹⁾.

El régimen más eficaz consiste en pirimetamina y sulfadiazina, asociado al ácido folínico (leucovorina) durante dos a cuatro semanas. La dosificación es:

- Pirimetamina: 50 mg 2 veces al día durante 2 días, luego 25 a 50 mg una vez al día en adultos (en niños, 2 mg/kg por vía oral en el día 1, luego 1 mg/kg una vez al día; máximo 25 mg).
- Sulfadiazina: 1 g por vía oral 4 veces al día en adultos (en niños, 50 mg/kg 2 veces al día).
- Ácido fólico (se administra al mismo tiempo para ayudar a la protección de la médula ósea): en adultos, 10 a 20 mg por vía oral una vez al día.

Otras opciones de tratamiento son la combinación de atovacuona más pirimetamina y leucovorina, así como pirimetamina y leucovorina más claritromicina, dapsona o azitromicina. Esta última opción de tratamiento debe estudiarse más ampliamente⁽⁵⁰⁾.

Tratamiento de pacientes con Sida u otras condiciones que producen inmunodeficiencia

Se emplean dosis altas de pirimetamina en pacientes inmunocomprometidos, la mayoría de los cuales tiene sida con toxoplasmosis del SNC o afectación poco frecuente de otros órganos. Se administra una dosis de carga de 200 mg de pirimetamina por vía oral el primer día, luego 50 mg 1 vez al día en pacientes < 60 kg y 75 mg 1 vez al día en aquellos > 60 kg, más sulfadiazina 1000 mg por vía oral 4 veces al día en personas < 60 kg y 1500 mg por vía oral 4 veces al día en personas > 60 kg. Este régimen debe realizarse al menos 6 semanas después de la resolución de los signos y los síntomas clínicos.

Si los pacientes no pueden tomar sulfonamidas, puede utilizarse pirimetamina y leucovorina más clindamicina 600 mg 4 veces al día. La atovacuona en dosis de 1500 mg 2 veces al día con o sin pirimetamina y leucovorina es otra opción⁽⁵⁰⁾.

La terapia de mantenimiento crónica se usa después del tratamiento exitoso de la enfermedad aguda para prevenir recaídas en pacientes que permanecen inmunocomprometidos. Las recaídas son particularmente comunes en pacientes con sida con recuentos de CD4 < 200/mcl. Existen varias opciones para la terapia de mantenimiento. Por ejemplo, la sulfadiazina y la pirimetamina con leucovorina pueden continuarse en dosis más bajas que las utilizadas para el tratamiento inicial: la sulfadiazina se administra 1 g 2 veces a cuatro veces al

día con pirimetamina de 25 a 50 mg 1 vez al día y leucovorina de 10 a 25 mg 1 vez al día. Una alternativa para los pacientes que no toleran las sulfonamidas es clindamicina 600 mg 3 veces al día más pirimetamina 25 a 50 mg 1 vez al día más leucovorina 10 a 25 mg 1 vez al día, pero se necesita un agente adicional para prevenir la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Tratamiento de la toxoplasmosis ocular

El tratamiento de la toxoplasmosis ocular se basa en los resultados de una evaluación oftalmológica completa (grado de inflamación, agudeza visual, tamaño, ubicación y persistencia de la lesión). El Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, del inglés *Center for disease control*) recomiendan que la terapia debe administrarse por 4 a 6 semanas, seguida de una re-evaluación del paciente. Los pacientes también suelen recibir corticosteroides para reducir la inflamación⁽⁵⁰⁾. Las dosis son:

- Pirimetamina: 100 mg el primer día como dosis de carga única, luego 25 a 50 mg por vía oral una vez al día en adultos (en niños, 2 mg/kg el primer día, luego 1 mg/kg una vez al día) más
- Sulfadiazina: 2 a 4 g por vía oral el primer día como dosis de carga, luego 500 mg a 1 g cuatro veces al día en adultos (en niños, 50 mg/kg 2 veces al día) más
- Ácido folínico (leucovorina): 5 a 25 mg por vía oral una vez al día con cada dosis de pirimetamina, siempre que se administre pirimetamina en adultos (en niños, 7,5 mg una vez al día).

Tratamiento de pacientes embarazadas

El tratamiento de las mujeres embarazadas con toxoplasmosis aguda puede disminuir la incidencia de infección fetal⁽⁵⁰⁾. Se recomienda espiramicina en dosis de 1 g por vía oral 3 o 4 veces al día con seguridad para reducir la transmisión al feto en mujeres embarazadas con toxoplasmosis aguda durante las primeras 18 semanas de embarazo. La espiramicina se continúa hasta que se documenta o se excluye la infección fetal a las 18 semanas de edad gestacional. Si el feto no está infectado, puede continuarse la espiramicina hasta el término. Si el feto está infectado o una madre se infecta después de 18 semanas, se usa pirimetamina más sulfadiazina más

leucovorina. La pirimetamina es un teratógeno potente y no debe usarse durante el primero y el inicio del segundo trimestre.

En una investigación realizada por Amal Farahat *et al* en 2020, se evaluó el efecto de la combinación de la nitazoxanida y espiramicina-metronidazol en 100 ratones suizos albinos, usando el sulfametoxazol-trimetropin como fármaco de referencia. Se utilizaron dos grupos de ratones: un grupo control de 20 infectados con taquizoitos no tratados, y otro grupo experimental de 80 ratones, estos últimos divididos en 4 grupos de 20 cada uno. De los grupos experimentales, uno se evaluó con sulfametoxazol, otro con nitazoxanida, otro con espiramicina y un último grupo con espiramicina - metronidazol. La espiramicina - metronidazol proporcionó el efecto más importante en la tasa de supervivencia de los ratones y en la carga parasitaria en hígado, bazo y cerebro. Teniendo en cuenta que esta combinación (espiramicina-metronidazol) no es tóxica para el ser humano, se cree que es prometedora para el tratamiento de la toxoplasmosis humana⁽⁵¹⁾.

Por otra parte, la resistencia de *T. gondii* a determinados fármacos ya ha sido descrita por algunos autores. Se ha informado el fracaso terapéutico a largo plazo en pirimetamina para la TC. En 2017, Silva *et al*, aislaron en recién nacidos una cepa de *Toxoplasma* resistente a la sulfadiazina⁽⁵²⁾.

III.16. Vacunas

Las vacunas contra parásitos han presentado muchas dificultades en su aplicación, por varias razones, y es que las infecciones parasitarias naturales generan una pobre respuesta inmune, además los parásitos presentan un gran polimorfismo y cuentan con importantes variaciones antigénicas. En el caso de los protozoos intracelulares como *T. gondii*, el hecho de multiplicarse en el interior de la célula, impide que la respuesta humoral pueda reconocerlo y eliminarlo, por lo que el sistema inmune lo enfrenta con la respuesta celular Th1 (células cooperadoras, del inglés *T helper cell*).

Se han implementado una amplia gama de estrategias de vacunación que incluyen (ADN, subunidades proteicas, vacunas atenuadas, y nanopartículas), estos se han evaluado en roedores con resultados alentadores. Sin embargo, la puesta en marcha de estos resultados *in vivo* en estudios clínicos continua siendo un obstáculo importante a superar⁽⁵³⁾.

Las vacunas de ADN, son quizás las más eficientes reportadas hasta la fecha. Existen preocupaciones de seguridad relacionadas con el uso de estas, como la posible integración genómica del plásmido que puede activar proteínas oncogénicas y la generación de anticuerpos contra el propio ADN de la vacuna⁽⁵⁴⁾, aunque la probabilidad de que aparezcan estos efectos secundarios es baja. En estos casos, la mayor desventaja ha sido su baja inmunogenicidad, para ello la aplicación de varias estrategias como la inclusión de adyuvantes, podría favorecer su aprobación clínica en un futuro⁽⁵³⁾.

Las vacunas de subunidades recombinantes y las partículas similares a virus, son seguras, pero al igual que las vacunas de ADN, son menos inmunogénas, sobre todo al compararlas con las de virus vivos atenuados. El mercado internacional cuenta con la única vacuna viva atenuada (ToxoVax®) con taquizoitos de la cepa 548 de *T. gondii*⁽⁵⁵⁾. Este producto comercial está limitado a fines veterinarios, por razones éticas y de seguridad, no se administra en humanos, ya que existe la posibilidad de que las mismas puedan revertir el estado atenuado y volver a su forma virulenta de tipo salvaje⁽⁵³⁾. Las vacunas basadas en carbohidratos, igualmente enfrentan deficiencias en cuanto a la inmunogenicidad y la afinidad de los anticuerpos, por lo que se hace necesario una adecuada selección de la proteína transportadora y los métodos de conjugación para mejorar su inmunogenicidad⁽⁵³⁾.

Las vacunas de nanopartículas autoensamblables han surgido recientemente como una nueva plataforma para el diseño de vacunas contra *Toxoplasma*. Esta plataforma es una estrategia exitosa para la protección de los antígenos, que de otro modo, sufrirían una degradación proteolítica, lo que garantiza su completa absorción por parte las células presentadoras de antígenos para la inducción de la respuesta inmune⁽⁵⁶⁾.

Sin duda alguna, elaborar vacunas contra parásitos resulta un gran reto. Actualmente, se consideran estrategias para buscar nuevos adyuvantes que favorezcan la orientación apropiada de la respuesta inmune y seleccionar antígenos más eficaces. Los avances recientes en el conocimiento del genoma humano y de los parásitos, permiten llevar a cabo mediante análisis bioinformáticos, predicciones acertadas acerca la inmunogenicidad de los antígenos, con lo que se espera reducir los tiempos y experimentos requeridos

para seleccionar los mejores antígenos para el desarrollo de estos biológicos
(57).

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV. 1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio transversal-analítico ⁽⁵⁸⁾ durante el período octubre 2019-marzo 2021 en tres AS del municipio Plaza de la Revolución: Héroes del Moncada, Plaza y Puentes Grandes (Figura 6).

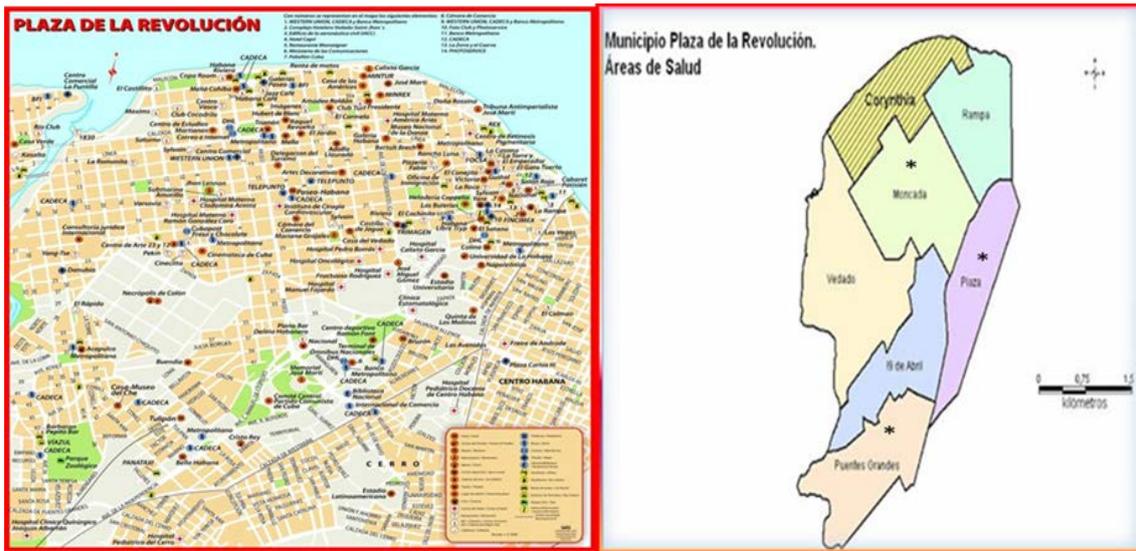


Figura 6. Municipio Plaza de la Revolución y AS del propio municipio.* Áreas donde se realizó el estudio.

IV. 2. Población de estudio

Se incluyeron las MEF que asistieron de forma consecutiva a los consultorios del médico de la familia de tres AS. Para la selección de la muestra, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

IV. 3. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

1. MEF entre 15-49 años de edad, que accedieron a participar en el estudio después de estar de acuerdo con el consentimiento informado.
2. Mujeres con dirección de residencia en las tres AS seleccionadas para el estudio.
3. Mujeres que cumplieron con las orientaciones indicadas para el estudio.

Criterio de exclusión

1. Mujeres fuera de provincia o fuera del país durante el período de la investigación.
2. Mujeres que recibieron tratamiento antiparasitario 3 meses antes del inicio de la investigación.

Finalmente, se obtuvo una muestra de 144 mujeres, previo consentimiento informado de las mismas (Anexo 1). En el caso de las adolescentes (15 a 18 años), se tuvo en cuenta el consentimiento de los padres o tutores (Anexo1).

IV.4.LIMITACIONES

La población de estudio se redujo dado el confinamiento en la ciudad por la pandemia de Covid-19, solo se determinó IgG anti *Toxoplasma* cuando lo más recomendado en este tipo de investigación es determinar IgG e IgM en el intento de conocer el momento en que se encuentra el proceso infeccioso.

IV.5. Definición operacional de variables

Variables	Clasificación	Definición	Escala	Indicador
Variables sociodemográficas				
Edad	Cualitativa ordinal	Edad en años cumplidos.	15-21, 22-28, 29-35, 36-42 43-49	Números absolutos Porcentajes
Nivel educacional	Cualitativa ordinal	Nivel de escolaridad culminado.	Primaria Secundaria Técnico Medio Preuniversitario	Números absolutos Porcentajes
Ocupación	Cualitativa nominal politómica	Persona que cursa estudios en un centro docente o la actividad o empleo que realiza a cambio de un salario.	Estudiante Ama de casa Trabajadora	Números absolutos Porcentajes

Variables	Clasificación	Definición	Escala	Indicador
Empleo de riesgo	Cualitativa nominal politómica	Empleo que incrementa el riesgo de adquirir los diferentes estadios evolutivos del protozoo <i>T. gondii</i> .	Elaboración de alimentos Jardinería Veterinario Cuidador de animales Laboratorista Clínico Microbiólogo Biólogo	Números absolutos Porcentajes
Antecedentes patológicos personales (APP)				
Padecer enfermedad	Cualitativa nominal politómica	Persona que presenta una o varias patologías.	Microadenoma hipofisiario(MH), Hiperprolactinemia(HP), Ovario poliquístico(OP), Diabetes mellitus(DM), Disfunción tiroidea(DT),y Obesidad(O)	Números absolutos Porcentajes
Antecedentes obstétricos				
Embarazo	Cualitativa nominal dicotómica	Persona que presenta estado de gestación.	Si No	Números absolutos Porcentajes
Factores de riesgo para adquirir la infección por <i>T.gondii</i>				
Consumo siempre agua tratada	Cualitativa nominal dicotómica	Consumo de agua en condiciones que se asegura el tratamiento por ebullición o filtración.	Si No	Números absolutos Porcentajes
Insuficiente lavado de manos y utensilios de cocina	Cualitativa nominal dicotómica	Insuficiente lavado de las manos y los utensilios de cocina después de manipular carnes crudas	Si No	Números absolutos Porcentajes
Consumo de carne semicocida o cruda	Cualitativa nominal dicotómica	Consumir carne semicocida o cruda como un hábito (omofagia) o de forma accidental.	Si No	Números absolutos Porcentajes
Ingestión higiénica de frutas y vegetales	Cualitativa nominal dicotómica	Consumo de frutas y vegetales sin previo lavado.	Si No	Números absolutos Porcentajes

Probar carne durante la cocción	Cualitativa nominal dicotómica	Consumo de pequeñas porciones de carnes durante la cocción.	Si No	Números absolutos Porcentajes
Contacto con felinos	Cualitativa nominal dicotómica	Relación estrecha con los gatos domésticos que permita la posible inhalación o ingestión de ooquistes de <i>T. gondii</i> presentes en el pelaje.	Si No	Números absolutos Porcentajes
Limpiar las excretas de los felinos	Cualitativa nominal dicotómica	Limpieza de sitios donde se realiza la defecación de los felinos.	Si No	Números absolutos Porcentajes
Contacto con la tierra	Cualitativa nominal dicotómica	Contacto con la tierra en labores de jardinería, limpieza y otras sin que se utilicen guantes u otro medio de protección en las manos.	Si No	Números absolutos Porcentajes
Recibir transfusión de sangre	Cualitativa nominal dicotómica	Persona que recibe transfusiones de sangre	Si No	Números absolutos Porcentajes

IV. 6. Procedimiento para la obtención de la información

Antes de iniciar la investigación se comunicaron los objetivos de la misma a las autoridades sanitarias del municipio. Las coordinaciones se efectuaron a nivel de las tres AS y los respectivos consultorios.

La información fue obtenida a través de un cuestionario efectuado a las 144 participantes en el estudio.

IV. 7. Procedimiento para la realización y validación del cuestionario

Se procedió a construir el instrumento de medición tras el análisis de estudios previos cualitativos⁽⁵⁹⁾. El mismo se sometió a la opinión de expertos. Posteriormente, se realizó un pilotaje en un consultorio del médico de la familia del municipio Playa, en La Habana donde se practicó la dinámica para obtener la información en condiciones similares a las fijadas para la investigación, y se determinó en la práctica el funcionamiento de la metodología propuesta para la misma. Una vez finalizada esta prueba, se identificaron las dificultades, y se hicieron los ajustes necesarios, quedando finalmente las preguntas que se exponen en el (Anexo 2).

IV. 8. Toma, conservación, traslado y procesamiento de la muestra

Luego de obtener la firma del consentimiento informado y completar las preguntas del cuestionario en 144 MEF, a cada una se le realizó una extracción de 5 mL de sangre venosa por personal calificado. La sangre se depositó en un tubo estéril identificado por un código con tapa hermética y sin heparina. Las muestras de sangre fueron centrifugadas a 600 g x 10 minutos, y el suero sanguíneo de cada una se transfirió a un vial limpio de 1,5 mL con tapa a presión, rotulados con la misma identificación del tubo original. Los sueros se conservaron a -20°C en los laboratorios de cada AS.

A las mujeres gestantes se les tomaron muestras de suero pareadas con una diferencia de 14 a 21 días entre una muestra y otra.

Las muestras de suero se trasladaron en condiciones de triple empaque, a -20 °C, hacia el Laboratorio de Referencia Nacional de Parasitología del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), La Habana, para su procesamiento. Para la determinación de los casos positivos y negativos, así como la titulación en el caso de los seropositivos, se realizará IFI⁽⁶⁰⁾ (Anexo 3).

Técnica de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI).

Procedimiento

Las láminas previamente fijadas con 5000 parásitos (cepa RH1) por pocillos (antígeno de *T.gondii* para IFI), se sacaron de refrigeración y se secaron a temperatura ambiente. Los sueros se diluyeron 1/16 con solución salina tamponada con fosfatos (PBS:NaCl 0,137 M; KCl 0,003 M; Na₂HPO₄ 0,011 M; KH₂PO₄ 0,001 M), con un pH entre 7,2 y 7,4. Posteriormente, 10 µL de cada dilución de suero se depositó en los pocillos de las láminas previamente fijadas. Las láminas se incubaron por 30 minutos a 37 °C. Transcurrido el tiempo de incubación, se lavaron dos veces durante 5 minutos en un recipiente que contenga PBS con agitación constante, posteriormente se secaron las láminas a temperatura ambiente. A continuación se añadió 10 µL del conjugado anti-IgG humano marcado con Fluoresceína con el Azul de Evans, diluido a 1:1000 con PBS, según lo recomendado por el fabricante (SIGMA, EUA). Se recordó que el conjugado es fotosensible por lo que se deben apagar las luces.

Se añadieron 10 µL del conjugado diluido en cada pocillo de las láminas. Se incubaron las láminas en cámara húmeda durante 30 min a 37 °C. Se lavaron

dos veces por 5 min en un recipiente que contenía PBS y con agitación constante. Posteriormente, se secaron las láminas a temperatura ambiente, y se adicionaron 5 µL de glicerol 0,9 % en cada pocillo, se colocará cubreobjetos en cada lámina. Finalmente, se observará en el microscopio de fluorescencia con lente objetivo 40x.

Se dieron como positivo los pocillos donde fue fluorescente todo el borde del parásito en 50 % o más de los taquizoitos observados en cada campo.

Titulación de los casos positivos

Para cada caso positivo: A partir de la dilución 1/16, se realizaron diluciones dobles del suero con PBS 1X hasta la dilución 1/256. Se agregaron en los pocillos de las láminas con los parásitos fijados, 10 µL de las diferentes diluciones. Se incubaron las láminas en cámara húmeda 30 min a 37 °C y se procedió al lavado de las mismas según se describió previamente.

Se observaron las láminas al microscopio de fluorescencia con lente objetivo 40x, y se dió como resultado positivo la mayor dilución donde apareció fluorescencia, considerando los criterios previamente mencionados. En los casos positivos se realizaron diluciones dobles hasta que la fluorescencia desapareció.

Modo de informar: Reactiva/Titulación o No Reactiva.

Los resultados serológicos se informaron a los médicos de familia de los CM para que se informaran a las MEF. En mujeres gestantes, que se determinó seropositividad a *T. gondii*, se realizó un seguimiento multidisciplinario por parte de la atención primaria de salud. En el caso de las seronegativas se explicó con mayor énfasis que son los grupos de mayor riesgo a padecer una primoinfección en el momento de la gestación, de manera tal que se incentive el trabajo preventivo de esta parasitosis.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se clasificó a cada mujer incluida en el estudio como: Reactiva a *T. gondii* (R) / Titulación o No Reactiva a *T. gondii* (NR).

IV. 9. Análisis estadístico

Los datos obtenidos en el estudio fueron almacenados en Microsoft Office Excel 2007 y procesados por el paquete de programas SPSS Versión 25. Para analizar las variables sociodemográficas y los resultados serológicos se utilizó la frecuencia absoluta y relativa.

Para determinar la relación entre la infección por *T. gondii* en MEF frente a los factores de riesgo epidemiológico y los APP se construyeron tablas de contingencia (2x2). Se realizó análisis bivariado, utilizando el estadígrafo Chi-cuadrado, con un intervalo de confianza (IC) de 95 %, fue significativo cuando $p < 0,05$. La prueba exacta de Fisher se utilizó cuando los valores en las celdas fueron ≤ 5 e igual a 0. Se consideró posible relación cuando la Oportunidad Relativa (OR, del inglés *Odds Ratio*) fue ≥ 1 con significación estadística $p < 0,05$.

IV. 10. Aspectos éticos

El protocolo se sometió a consideración de la Comisión Científica Especializada de Parasitología, así como al Comité de Ética del IPK (CE-IPK 6620), se justificó desde el punto de vista ético al cumplir con los criterios de la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, Octubre 2013) y los expuestos en las guías operacionales para los Comités de Ética que revisan la investigación biomédica. Para realizar los procedimientos dentro del laboratorio a partir de la toma de muestras clínicas se tuvo en cuenta lo establecido en la Resolución No. 103/ 2002:

Requisitos y procedimientos de seguridad biológica en las instalaciones en las que se hace uso de agentes biológicos y sus productos (CECMED). Para brindar una correcta atención al individuo, se tuvo en cuenta lo establecido en el Anexo a la Resolución Ministerial No. 145/ 2007: Programa de perfeccionamiento continuo de la calidad de los Servicios Hospitalarios 2007 y el Anexo a la Resolución Ministerial No. 1/2007: Reglamento General de Hospitales (CECMED).

La información derivada de la investigación se utilizó solo con fines científicos, respetando la confidencialidad de la misma. Los resultados de cada MEF fueron informados a las autoridades sanitarias involucradas directamente con el seguimiento de cada una y no fue necesario indicar tratamiento cuando se

detectó seropositividad, pero sí se brindó educación sanitaria a las seronegativas a través del personal de salud de los CMF.

V. RESULTADOS

De un total de 144 MEF estudiadas en el municipio Plaza de la Revolución, la mayor frecuencia de participantes estuvo comprendida entre las edades de 15 y 35 años (77 %), por orden de frecuencia: de 29 a 35 (29,1 %), 22 a 28 años (26,3 %) y de 15 a 21 años (21,5 %). Según el nivel educacional, tenían aprobada la enseñanza superior 39,5 % y nivel medio 34,7 %. En cuanto a la ocupación, la mayor parte eran trabajadoras (62,5 %); aunque 56,3 % no tenían empleos asociados al riesgo de adquirir la infección por *T. gondii* (Tabla 1).

Según los resultados serológicos de la población incluida en el estudio se observó un predominio de mujeres seronegativas frente a la infección por *T. gondii*, 128/144 (88,9 %), principalmente en las edades comprendidas entre 29 y 35 años. Las mujeres seronegativas con un nivel educacional universitario (33,3 %), seguidas por las de nivel medio (31,9 %) fueron las más representativas (Tabla 1). La mayor parte de ellas eran trabajadoras (54,2 %) y sin empleos de riesgos (45,1 %) (Tabla 1). En el resto de las MEF, con resultados seropositivos 16/144 (11,1 %) (Tabla 1), la seropositividad fue baja a IgG anti *T. gondii*: se observaron resultados de 1/16 (87,5 %), 1/32 (6,25 %) y 1/64 (6,25 %); estas MEF mayormente estuvieron comprendidas en el grupo etario entre de 22-28 años (23,6 %), 6,2 % eran universitarias, 8,3 % trabajadoras y 100% sin empleos riesgosos para adquirir la infección por este protozooario (Tabla 1).

Del total de MEF, eran gestantes (15/144), entre el primer y segundo trimestre del embarazo; de estas embarazadas resultaron seronegativas 13/15 (86,7 %) y seropositivas 2/15 (13,3 %), ambas con títulos bajos de anticuerpos por IFI IgG anti-*T. gondii* (1/16). Favorablemente, en ninguna de ellas se detectó infección aguda por *T. gondii* (Figura 7).

Tabla 1. Resultados serológicos según variables socio-demográficas de tres AS, municipio Plaza de la Revolución, 2019-2021.

Variables socio-demográficas	IgG (+) N=16 (11,1%)		IgG (-) N=128(88,9%)		Total N= 144
Edad					
15-21	0	0,0	31		31 (21,5)
22-28	9	23,6	29	76,3	38 (26,3)
29-35	3	7,1	39	92,8	42 (29,1)
36-42	3	18,7	13	81,2	16 (11,1)
43-49	1	5,8	16	94,1	17 (11,8)
Nivel educacional					
Secundaria	1	0,6	8	5,5	9 (6,3)
Pre-Universitario	2	1,4	26	18,1	28 (19,4)
Técnico medio	4	2,7	46	31,9	50 (34,7)
Universitario	9	6,2	48	33,3	57 (39,5)
Ocupación					
Ama de casa	4	2,8	24	16,7	28(19,4)
Estudiante	0	0,0	26	18,1	26 (18,1)
Trabajadora	12	8,3	78	54,2	90 (62,5)
Tipo de empleo					
Empleos de riesgo	0	0,0	9	6,3	9 (6,3)
No empleos de riesgo	16	11,1	65	45,1	81 (56,3)

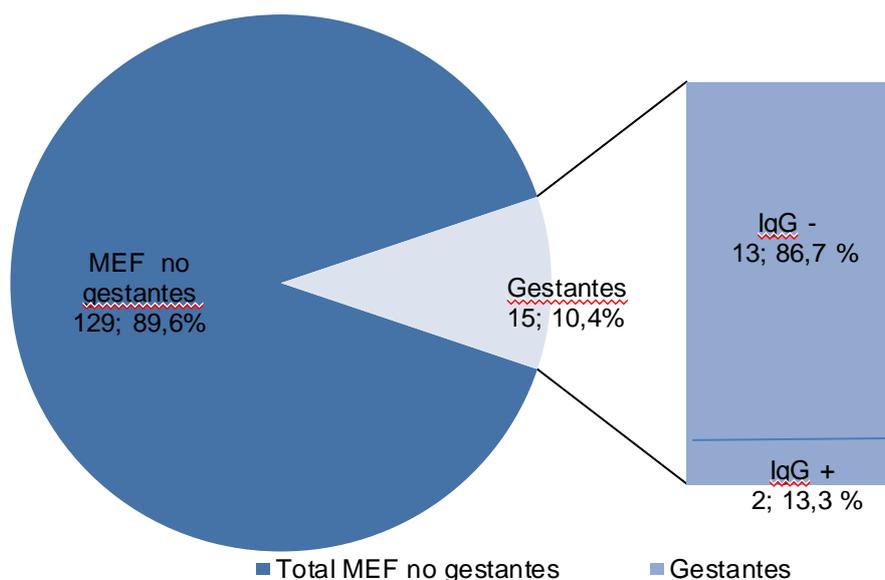


Figura 7. Resultados serológicos por IFI- IgG anti- *T. gondii* en mujeres gestantes de tres AS del municipio Plaza de la Revolución, 2019-2021.

Al realizar el análisis bivariado en busca de posibles relaciones entre los diversos factores de riesgo y la infección por *T. gondii* en las MEF, no se encontró relación estadística significativa ($p > 0,05$) en la mayoría de las variables, excepto en las MEF seronegativas que no practicaban la limpieza de las excretas de sus mascotas, con una $p = 0,003$, y el límite inferior del IC superior a 1 (IC: 1,55 - 13,43; OR = 4,6). Este resultado sugiere que las mujeres que limpiaban las excretas de las mascotas tuvieron 4,6 veces más riesgo de infectarse que las que no realizaban esta actividad (Tabla 2).

Tabla 2. Relación de los factores de riesgo con los resultados serológicos de las MEF de tres AS, municipio Plaza de la Revolución, 2019-2021.

Factores de riesgo		Resultados serológicos				IC (95%)	OR	p	Total
		IgG -		IgG +					
		n	%	n	%				
Consumo siempre agua tratada	Si	84	58,3	8	5,6	0,67-5,43	1,90	0,220	92
	No	44	30,6	8	5,6				52
Lavado de manos y utensilios de cocina	Si	124	86,1	14	9,7	0,74-26,39	4,42	0,077	138
	No	4	2,83	2	1,4				6
Consumo de carne semicocida	Si	16	11,1	1	0,7	0,05-3,77	0,47	0,465	17
	No	112	77,8	15	10,4				127
Probar carnes durante la cocción	Si	53	36,8	6	4,2	0,29-2,48	0,85	0,765	59
	No	75	52,1	10	6,9				85
Lavar las frutas y vegetales antes de consumirlas	Si	125	86,8	16	11,1	0,56-19,47	3,25	0,39	141
	No	3	2,1	0	0,0				3
Contacto con felinos	Si	34	23,6	8	5,6	0,96-7,94	2,76	0,052	42
	No	94	65,3	8	5,6				2
Limpieza de excretas de mascotas	Si	23	15,9	8	5,6	1,55-13,43	4,57	0,003	31
	No	105	72,9	8	5,6				113
Contacto con tierra	Si	38	26,4	6	4,2	0,48-4,19	1,42	0,522	44
	No	90	62,5	10	0,7				100

Transfusión de sangre	Si	22	15,3	3	2,1	0,29-4,23	1,11	0,87	25
	No	106	73,6	13	9,0				119

De las 144 mujeres en estudio, solo 11/144 (7,6 %) refirieron presentar APP. Al relacionar las entidades crónicas no transmisibles con la presencia de infección por *T. gondii*, resultó significativo padecer de ovarios poliquísticos ($p=0,033$; IC: 1,54-213,01; OR= 18,14) (Tabla 3).

Tabla No3. APP y su relación con los resultados serológicos en MEF de tres AS, municipio Plaza de la Revolución, 2019-2021.

Antecedentes patológicos personales APP		Resultados serológicos				IC (95%)	OR	p	Total
		IgG (-)		IgG(+)					
		n	%	n	%				
Microadenoma hipofisiario (MH)	Si	0	0,0	1	100	0,97-637,40	24,87	0,111	1
	No	128	89,5	15	10,4				143
Hiperprolactinemia (HP)	Si	0	0,0	1	100	0,97-637,40	24,87	0,111	1
	No	128	89,5	15	10,4				143
Ovarios poliquísticos (OP)	Si	1	33,3	2	66,6	1,54-213,01	18,14	0,033	3
	No	127	90,1	14	9,9				141
Diabetes Mellitus (DM)	Si	3	100	0	0,0	0,48-25,24	3,47	0,379	3
	No	125	88,6	16	11,3				141
Disfunción tiroidea (DT)	Si	2	100	0	0,0	0,60-39,66	4,89	0,299	2
	No	126	88,7	16	11,2				142
Obesidad (O)	Si	1	100	0	0,0	0,81-84,02	8,23	0,211	1
	No	127	88,8	16	11,1				143

VI. DISCUSIÓN

Los estudios sero-epidemiológicos aportan información valiosa para el establecimiento de políticas de salud dirigidas a la prevención y control de las enfermedades infecciosas. En el caso específico de la toxoplasmosis, el conocimiento de la condición serológica frente al parásito en MEF es de inestimable valor para las autoridades sanitarias, dado que una primoinfección en gestantes puede ocasionar efectos devastadores, si el parásito infecta la placenta y el feto⁽⁶¹⁾.

Al analizar las características sociodemográficas de las MEF estudiadas de las tres AS del municipio Plaza de la Revolución, se muestra un predominio de mujeres en la edad óptima para la reproducción, que según Barrenetxea *et al* está comprendida entre 19-30 años⁽⁶²⁾, las cuales podrían aportar mayor cantidad de nacimientos al municipio Plaza de la Revolución, según las bases de datos de las AS.

Al realizar una interpretación holística de estos resultados, se aprecia que de manera general las mujeres carecen de anticuerpos IgG anti *T. gondii*: condición que no les confiere protección específica contra este protozoo. En otras palabras, un elevado por ciento no desarrolló inmunidad contra un parásito con potencial teratogénico y abortivo, por lo que es probable que pudieran ocurrir serias complicaciones en el producto de la concepción si se exponen a los factores de riesgo que determinan la infección⁽⁶³⁾.

El monitoreo antes y durante la gestación, debe formar parte de la estrategia para reducir el riesgo de contagio por *T. gondii* en MEF Liliana Carral *et al* realizaron una revisión de los resultados alcanzados en 12 años, en la ciudad de Buenos Aires, Argentina, con la implementación del programa de prevención de la TC.

Estos autores encontraron una tasa de incidencia de la infección materna de 3,74 por cada mil nacimientos, con una tasa de infección congénita de 0,2%. Estas cifras fueron semejantes a las de los países con programas obligatorios, como Francia, Austria, España, entre otros⁽⁶⁴⁾.

Francia es uno de los países que cuenta con los programas obligatorios de prevención de la TC, y mantiene una prevalencia moderada de toxoplasmosis entre las MEF, con una disminución sustancial en años anteriores de alrededor de 40 % en 2003 a 31 % en 2016, y previeron que para el 2020, la prevalencia

habría disminuido. El programa nacional de prevención de la TC en esta nación existe desde 1978 y consiste en el cribado de mujeres en el primer trimestre del embarazo para un programa de educación y vigilancia. En el caso de las mujeres seronegativas, la vigilancia serológica continúa mensualmente hasta el parto por parte de las instituciones de salud⁽⁶⁵⁾.

En Cuba, González-Casas realizó un estudio en el periodo comprendido desde enero 2012 a diciembre 2014, en la provincia de Santiago de Cuba. La mayor seropositividad correspondió al sexo femenino, con 63,4 % en MEF de 20-39 años⁽⁶⁶⁾. La presente investigación no muestra resultados similares al obtenido por este autor, quizás porque la población que estudiaron fueron casos con sospecha clínica, de ambos sexos, con un mayor número de muestras y en un período de tres años.

Al analizar la relación entre la edad y el riesgo de adquirir la infección, los resultados obtenidos en este estudio, no fueron los que frecuentemente se describen en la literatura. Según algunos investigadores, el riesgo de adquirir la infección parasitaria aumenta a medida que las personas avanzan en años como resultado de la exposición continua al parásito⁽⁵⁾. Sin embargo, en MEF del municipio Plaza, la seropositividad no mostró un incremento con la edad, sino que se observó un predominio de mujeres seropositivas en el grupo de 22-28 años, por ser el grupo que refirió más factores de riesgo. En el Hospital de Lambaré, Paraguay, durante 2016-2017, se reportó seropositividad en MEF de 66,7 % a IgG anti *T. gondii*, mayormente entre 22-25 años⁽⁴⁾.

Otras investigaciones han permitido confirmar que la cinética humoral durante el proceso infeccioso por *T. gondii*, se desencadena en edades tempranas de la vida, y esto indica que las personas desde la infancia se exponen a los factores de riesgo: clima, hábitos y costumbres que facilitan la infección y que varían según la región geográfica^(67, 68).

Estadísticas del contexto internacional muestran estudios que abordan la condición serológica de las MEF frente al parásito. La mayoría de éstos fueron realizados en América Latina. Giraldo-Ospina *et al*, en 2016, obtuvieron una seroprevalencia de 61,3 % en menores de 18 años que asistían a dos colegios de Colombia. En 2017, González *et al*, en Aragua, Venezuela, estudiaron las MEF entre 14-44 años, donde resultaron seropositivas 61 % mayores de 34 años⁽⁶⁹⁾.

Las diferencias en cuanto a prevalencia de toxoplasmosis en América antes de que aparecieran los primeros casos de SARS CoV2 con relación a los obtenidos en la presente investigación, pudiera estar relacionado con las medidas higiénico-sanitarias extremas implementadas a nivel nacional e internacional.

Rojas Dimaté *et al* realizaron una revisión narrativa desde 2005 hasta 2020, con el objetivo de evaluar la prevalencia de la toxoplasmosis en grupos poblacionales de alto riesgo, y encontraron que los reportes de prevalencia de anticuerpos IgG en MEF oscilan en un rango entre 18,0 % y 88,7 %, resultados que distan de lo que reporta esta investigación⁽⁷⁰⁾.

Como se observa en los datos que se han comentado, las estadísticas de seroprevalencias de anticuerpos anti *T. gondii* en MEF son muy variadas y aunque las mayores cifras se originan de países latinoamericanos; en países del primer mundo también se reporta la presencia del parásito.

El nivel educacional superior se comporta como un factor protector para minimizar el riesgo de adquirir la infección por *T. gondii*. Abigail Romero *et al*, en 2016-2017, estudiaron mujeres de una localidad en Paraguay⁽⁴⁾, donde las que tenían un nivel básico aportaron mayor seroprevalencia que las de nivel superior, con resultados estadísticamente significativos. Otros autores como Muñoz Zanzi *et al*⁽¹⁰⁾ publicaron datos similares, que coinciden con la presente investigación.

También en Bogotá, Colombia, González *et al* entre 2018-2019, muestrearon un grupo de MEF con nivel educacional medio-superior, en un centro de primer nivel, donde todas las participantes fueron seronegativas a IgG anti *T. gondii*⁽⁷¹⁾. Al centrar la atención en los empleos de riesgo de infección por *T. gondii*, se han realizado algunos estudios en Latinoamérica. En estudiantes femeninas de carreras universitarias, vinculadas con materiales y fluidos biológicos de personas aparentemente sanas y enfermas, revelan una seroprevalencia frente al parásito superior a 20,0 % y \leq a 36,0 %. En 2016, Sánchez *et al*, en Ecuador obtuvieron 36,0 % de seroprevalencia en estudiantes de Laboratorio Clínico e Histopatología y de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Chimborazo (UNACH)⁽⁶⁷⁾. Cerda *et al*, publicaron valores de 27,0 % en estudiantes de Medicina⁽⁷²⁾ y Amangandi *et al*, 22,0% en estudiantes de Odontología también de la UNACH⁽⁷³⁾. Chanquin *et al*, en Guatemala,

alcanzaron 27,4 % en estudiantes de Química-Biológica⁽⁷⁴⁾ y en Bolivia, Encinas *et al*, notificó 21,4 % en estudiantes de la carrera de Bioquímica-Farmacéutica⁽⁷⁵⁾.

En Ecuador, 2013, Mullo Sandoya, en el Instituto Nacional de Higiene y Medicina, y en Perú, Rodríguez, 2018, en la Universidad de Huancayo, encontraron en MEF cifras de anticuerpos séricos de 24,0 % y 19,7 %, respectivamente^(76, 77). Por otra parte, investigadores de la Cátedra de Microbiología de la Facultad de Medicina en Cracovia, 2013-2014, incluyeron en un estudio a 78 MEF gestantes y no gestantes, donde 27,0 % fueron seronegativas a *T. gondii*⁽⁷⁸⁾. Estos datos distan de los obtenidos en el presente estudio, donde se encontró una baja seropositividad. Por otra parte, resultados similares a los encontrados en esta investigación, se comentan a continuación: Cosme Alvarado *et al*, en el noroeste de México, durante 2015-2017, estudiaron mujeres entre 13-46 años en la Ciudad de Hermosillo, e incluyeron además gestantes, donde 3,6% tenían anticuerpos IgG anti *T. gondii*⁽³⁾.

En la presente investigación, es de destacar que dentro de las mujeres estudiadas, 15 fueron gestantes, y 13/15 (86,7 %) resultaron seronegativas. Es decir, que puede considerarse un grupo de alto riesgo, ya que carecían de anticuerpos IgG anti *T. gondii* en el momento de la concepción, por consiguiente, se encuentran vulnerables a padecer una primoinfección frente al parásito, teniendo en cuenta que la infección primaria por *Toxoplasma* induce la inmunidad protectora del hospedero⁽¹⁾.

En 2018-2019, en un hospital de Caracas, se realizó por Mendoza Millán *et al*, una investigación con 300 gestantes que acudieron a consulta, donde resultaron seropositivas al parásito 31,7 %. El grupo más afectado lo constituyó el de las edades comprendidas entre 30 y 34 años, con cifras para IgG anti *Toxoplasma* de 26,4 %, seguido por el grupo etario de 35-39 años, con una frecuencia de 18,0 %, compatibles con un estado crónico de la infección⁽⁷⁹⁾.

Lam-Vivanco *et al* en Ecuador, determinaron la respuesta inmune humoral contra el parásito en mujeres embarazadas atendidas en una clínica privada, y documentaron 12,0 % de seropositividad a IgG anti *T. gondii*⁽⁸⁰⁾. Abdul Majid *et al* investigaron la seroprevalencia en gestantes en una zona al Noroeste de Pakistán en 2016, y reportaron resultados serológicos a IgG anti *T. gondii* de 7,2 % en el primer trimestre de embarazo⁽⁸¹⁾. Los resultados obtenidos en el

grupo de las embarazadas, difieren de lo que reportaron Rodríguez García, 2004⁽²¹⁾ y Carballo Gutiérrez 2005⁽⁸²⁾, en el municipio La Lisa, Cuba, donde la seroprevalencia obtenida fue mayor a 40,0 % en ambos trabajos⁽²¹⁾. Se considera que en Plaza de la Revolución, estas diferencias se debieron al pequeño número de gestantes involucradas en el estudio.

En 2016, también en Cuba, Amador Morán presentó un caso de TC en un recién nacido de 40 semanas, con una evolución tórpida, que falleció a los 21 días de nacido ⁽⁸³⁾. Otro reporte de caso fue realizado por Sánchez Lombana, en una gestante de 21 semanas, con resultado positivo de IgM, IgG anti-*T. gondii* y PCR en líquido amniótico positivo, que comienza tratamiento a las 36 semanas⁽⁸⁴⁾. Los autores coinciden en que la mayoría de estos casos son asintomáticos, es por esta razón que establecer un sistema de vigilancia prenatal podría contribuir a disminuir considerablemente el riesgo de TC.

La medicina preventiva en MEF seronegativas a *T. gondii* es vital, por lo que es aconsejable la entrega de un material impreso en consulta con las medidas profilácticas, o brindar charlas educativas y destacar en cada encuentro la importancia de la prevención. Igualmente, el control del embarazo debe realizarse a cabalidad, incluyendo dentro de su protocolo de atención, los exámenes pertinentes para su detección, e implementar medidas adoptadas por países que cuentan con programas de control de la TC, como Colombia, Argentina, Brasil, Francia, España, entre otros^(64, 65, 85).

Sin desestimar el efecto beneficioso que se puede lograr con las estrategias de salud a nivel primario y hospitalario, existen otros factores que de forma general influyen en las características epidemiológicas de la infección parasitaria, facilitando o limitando la transmisión. Se citan por ejemplo: la zona geográfica, el lugar de residencia, variables atmosféricas de temperatura y humedad, factores socioeconómicos, y sociodemográficos como la edad, el nivel de estudios, la ocupación, los hábitos de higiene, alimenticios, vinculados al consumo de carnes poco cocidas a crudas, y frutas y verduras mal lavadas, alta densidad poblacional de gatos callejeros, entre otros^(10, 39).

En el caso particular de las MEF, diversos estudios vinculan la toxoplasmosis con la vía digestiva como fundamental en la transmisión. Las carnes crudas o mal cocidas (en especial cerdo y cordero) que contienen quistes tisulares, el agua, los vegetales, frutas así como la tierra o arena contaminadas con

ooquistes excretados en las heces de felinos, son las principales fuentes de infección^(5, 86). En la población estudiada de Plaza de la Revolución, las mujeres seronegativas estaban expuestas a una posible infección con *T.gondii*, por prácticas y costumbres inapropiadas.

El consumo de carne roja cruda o semicocida es un factor que está muy asociado a la transmisión de la toxoplasmosis⁽⁸⁷⁾. Diferentes estudios consideran como muy importante este factor para adquirir la infección en las mujeres y se considera que consumir carne a medio cocer explica entre 30 y 63,0 % de las infecciones en diferentes partes del mundo^(5, 88). Los hábitos higiénicos también tienen una relación estrecha con la transmisión digestiva de esta parasitosis, cuando no se practica el aseo de las manos antes de ingerir alimentos o después de manipular fuentes de infección contaminadas⁽⁸⁹⁾. Al considerar que las principales estrategias preventivas para la población susceptible se apoyan en los factores de riesgo modificables, en la presente investigación se evaluó la relación de estos con la condición serológica frente a *T. gondii*.

El análisis de la mayoría de las variables independientes no mostró relación significativa, lo cual pudo estar relacionado con las características del municipio, uno de los más metropolitanos de la provincia La Habana, con una gran concentración de instituciones y potencial artístico e intelectual⁽⁹⁰⁾. El hecho de involucrar personas con un nivel de instrucción elevado, pudiera incidir de forma protectora y limitar la transmisión de la infección por *T. gondii* en las áreas estudiadas. Estas condiciones se revierten de forma favorable para la localidad.

Por otra parte, aunque la mayoría de las mujeres estudiadas no tenían contacto con felinos, las que refirieron este contacto presentaron un riesgo añadido por la limpieza de las excretas 4,6 veces mayor en las que no realizaron esta práctica. Investigaciones similares han identificado estos factores de riesgo como uno de los más frecuentes relacionados con la infección por *Toxoplasma*. Se reportan algunos estudios con seroprevalencia a IgG y a IgM anti *T.gondii*, que refirieron este factor de riesgo como uno de los más destacados. Mendoza Millán en 2018-2019, estudió las embarazadas de una consulta prenatal en un Hospital de Caracas, y 31,6 % resultaron seropositivas al parásito, de las cuales 46,3 %, tuvieron contacto con heces de gatos⁽⁷⁹⁾.

En 2016, Martínez Vilela investigó 162 gestantes de una consulta de ginecobstetricia en Ecuador, 35 tenían anticuerpos IgG anti *T. gondii*, 20,0 % de estas limpiaban las excretas de los felinos⁽⁴⁷⁾.

Cosme Alvarado en México, al relacionar la limpieza de las heces de las mascotas con la seropositividad en MEF, no obtuvo significación estadística en los datos que aportó la investigación⁽³⁸⁾. Otro de los factores de riesgo que se ha documentado es el contagio con el protozoo por transfusiones de sangre o de algún tipo de hemoderivado⁽³⁶⁾. La sangre es un fluido biológico que pueden estar contaminado con *T. gondii*, teniendo en cuenta la resistencia que muestra el agente a los procesos de preparación y almacenamiento de la misma. En nuestro país, no se realizan pesquisas a los donantes, lo que se traduce como un peligro potencial para los receptores pertenecientes a los grupos de riesgo. En esta investigación, solo 25/144 (17,4 %) mujeres recibieron transfusiones de sangre, de las cuales 3/25 (12 %) resultaron seropositivas a *T. gondii*, aunque no se encontró significación estadística para este resultado.

En una investigación que se realizó en 2019 por Rolando Sánchez *et al* en la provincia de Guantánamo, Cuba, se estudiaron 3365 muestras de donantes de sangre, y resultaron seropositivos a IgG anti *T. gondii* 1292/3365 (38,4 %), motivo por el cual los investigadores recomiendan la certificación de las donaciones para su uso⁽⁹¹⁾.

En cuanto a los APP de las MEF, los cuestionarios efectuados a las mismas, aportaron datos acerca de la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles, hecho que según otros investigadores, pudiera incidir en términos de salud en el grupo de mujeres afectadas por toxoplasmosis latente^(92, 93). Un ejemplo es lo referido a la asociación entre la infección por el parásito y la presencia de enfermedades mentales como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el intento suicida y los comportamientos agresivos⁽¹¹⁾.

En el caso de la esquizofrenia, se ha encontrado elevada prevalencia del parásito en individuos esquizoides con formas severas de la enfermedad, cambios morfológicos específicos en ciertas áreas del cerebro y alteración en los niveles de diversos neurotransmisores^(11, 94).

Se conocen otras enfermedades crónicas vinculadas a la infección por *T. gondii*, como la DM tipo 2, la artritis reumatoide, las alteraciones en la función tiroidea y otras. Un metanálisis realizado en 2016 sugirió que la

toxoplasmosis crónica puede ser un posible factor de riesgo para la DM tipo 2, no así para la DM tipo 1⁽⁹⁵⁾. Cosme Alvarado *et al* en 2019, estudiaron la asociación entre la seropositividad al protozoo y la disfunción tiroidea, y arribaron a la conclusión que de manera general no hubo asociación, sin embargo, en pacientes menores de 50 años, se encontró una asociación negativa entre la infección y la disfunción tiroidea e hipotiroidismo⁽⁹⁶⁾.

No todas estas entidades nosológicas referidas estuvieron presentes en la población de mujeres estudiadas. Solo se encontró relación significativa con el antecedente de OP, presente en dos mujeres de la muestra estudiada por lo cual consideramos que se trata de un hallazgo y no de una relación causal.

Las mujeres con Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) se caracterizan por presentar un desequilibrio hormonal. A pesar de ser frecuentemente hiperandrogénicas están expuestas de forma mantenida y acíclica a los estrógenos, debido a una mayor concentración de precursores androgénicos en tejidos periféricos; a lo que se le suma muy bajos niveles de progesterona por la anovulación crónica. Los andrógenos aumentan los linfocitos T citotóxicos CD8+, reducen la población de células pre B en medula ósea, no tienen efecto sobre los linfocitos B periféricos y estimulan la respuesta Th1. Los estrógenos estimulan la producción de anticuerpos, reducen el número y la actividad de las células NK, aumenta el número y la actividad de los granulocitos y macrófagos, así como aumenta la respuesta Th2.

Por otro lado, la progesterona inhibe la activación y proliferación linfocitaria e impide la producción de anticuerpos y reduce las citoquinas Th1⁽⁹⁷⁾. Estudios recientes han revelado que las respuestas inmunitarias innatas de tipo 1 relacionadas con linfocitos citolíticos productores de interferón y neutrófilos, predeterminan la resistencia del hospedero a *T. gondii*. Es probable que esta respuesta esté implicada en la regulación de una proliferación desmedida de taquizoítos del parásito, en alguna medida la de tipo humoral interfieren pero en menor grado⁽⁴⁹⁾.

Teniendo en cuenta que el SOP genera desregulación hormonal y como consecuencia desestabiliza el sistema inmune, esta condición pudiera favorecer que en las mujeres infectadas por el protozoo, el comportamiento ante la infección sea diferente a lo que ocurre en las mujeres sanas.

En general, la mayoría de los investigadores coinciden en que la influencia del

parásito frente a las patologías crónicas no transmisibles no está del todo clara, por lo que se necesita un mayor número de estudios con muestras representativas.

VII. CONCLUSIONES

- 1- Se demostró una elevada seronegatividad de infección por *T. gondii* en mujeres en edad fértil en el municipio Plaza de la Revolución, donde se incluyen edades que aportan más nacimientos en esa localidad, lo que implica un elevado riesgo de contraer toxoplasmosis gestacional en ese universo.
- 2- Las mujeres estuvieron expuestas a factores de riesgo, y se demostró significación estadística en la práctica de la limpieza de excretas de sus mascotas, lo que incrementa la probabilidad de adquirir la primo-infección por *T. gondii* en este grupo poblacional.
- 3- En las mujeres con diagnóstico de OP hubo significación estadística con la seropositividad a la infección por *T. gondii*; quizás la desregulación hormonal que genera esta entidad endocrina pudiera favorecer una desestabilización del sistema inmune, y por tanto una condición biológica diferente ante el contagio con este protozoo que debe estudiarse con mayor profundidad.

VIII. RECOMENDACIONES

- 1- Ampliar la investigación a las otras AS no incluidas en el estudio para obtener una información global del municipio sobre el comportamiento de la infección por *T. gondii* en MEF con vistas a promover acciones preventivas que minimicen los riesgos asociados a esta parasitosis.
- 2- Informar los resultados de la investigación a las autoridades sanitarias del municipio para que se tengan en cuenta en el diseño de las políticas de salud.
- 3- Proponer un estudio en MEF con OP para demostrar si esta patología endocrina es un factor protector o de riesgo de infección por *T. gondii*.

IX. Referencias bibliográficas

1. Cruz Quevedo M, Hernández Cruz A, Dorta Contreras A. El nexo entre biología, respuesta inmune y clínica en la infección por *Toxoplasma gondii*. Rev Cubana Invest Bioméd[Internet]. 2019[cited 20 Nov. 2021];38(4):256. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002019000400014.
2. Wam EC, Sama LF, Ali IM, Ebile WA, CB T. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* IgG and IgM antibodies and associated risk factors in women of child bearing age in Njinikom, NW Cameroon. BMC Res Notes[Internet]. 2016[cited 24 Nov. 2021];9(1):406. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2206-0>.
3. ALVARADO ESQUIVEL C, CORELLA-MADUENOB M, HERNANDEZ-TINOCO J, RASCON-CAREAGA A, SANCHEZ-ANGUIANO L, MARTINEZ-ROBINSON K, et al. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* Infection in Women of Reproductive Age: A Cross-Sectional Study in a Northwestern Mexican City. J Clin Med Res[Internet]. 2018[cited 13 Dic. 2021];10(3):210-6. Available from: <https://jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/3284/2057>.
4. Romero Dael Abigail, González-Vatteone Cecilia, Guillen Ivalena de, Aria Laura, Meza Teresa, Alejandra R. Seroprevalencia y factores de riesgo asociados a la toxoplasmosis en mujeres en edad reproductiva que acudieron al Hospital Distrital de Lambaré, Paraguay. Mem Inst Investig Cienc Salud [Internet]. 2017[cited 24 Nov. 2021];15(3):83-8. Available from: [http://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2017.015\(03\)83-088](http://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2017.015(03)83-088).
5. Fernández Fernández José, Villegas Berenice, Lucianna V. Seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* y factores asociados en Mujeres en edad fértil De La Universidad de Carabobo, Venezuela. Comun y Salud[Internet]. 2018[cited 3 Ene. 2022];16(1).
6. Valencia M C, Díaz Fredy, Luis C. *Toxoplasma gondii* como factor de riesgo para abortos en mujeres. Rev Iber de Cienc[Internet]. 2018[cited 16 Feb. 2022];5 (2):23-5. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/329542033>.
7. Hernández Cortazar I, Acosta-Viana K Y, Ortega Pacheco A, Guzmán Marin E S, Aguilar Caballero A J, M JC. Toxoplasmosis in Mexico: Epidemiological situation in humans and animals. Rev Inst Med Trop Sao Paulo[Internet]. 2015[cited 27 Feb. 2022];57(2):93-103. Available from: doi.org/10.1590/S0036-46652015000200001.
8. Lopes F M R, Mitsuka-Breganó R, Gonçalves D D, Freire R L, Karigyo C J T, Wedy G F, et al. Factors associated with seropositivity for anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in pregnant women of Londrina, Paraná, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz[Internet]. 2009[cited 28 Feb. 2022];104(2). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762009000200036
9. Antunes Murata F H, Ferreira M N, Camargo N S, Santos G S, Spegiorin L C, Silveira-Carvalho A P, et al. Frequency of anti-*Toxoplasma gondii* IgA, IgM, and IgG antibodies in high-risk pregnancies, in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop[Internet]. 2016[cited 1 Mar. 2022];49(4):512-4. Available from: [doi:10.1590/0037-8682-0046-2016](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0046-2016) PMID:27598642.

10. Muñoz-Zanzi C, Campbell C, S B. Seroepidemiology of toxoplasmosis in rural and urban communities from Los Rios Region, Chile. *Infect Ecol Epidemiol* [Internet]. 2016 [cited 13 Dic. 2021];6(10). Available from: doi:10.3402/iee.v6.30597.PMID:26968154;PMCID:PMC4788768.
11. Galván-Ramírez ML, Mondragón-Flores R. *Toxoplasmosis Humana* [Internet]. México: Instit Politéc Nacional; 2017 [cited 2021 13 Dic.]. Available from: https://www.ecorfan.org/libros/BOOK_TOXOPLASMOSIS.
12. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Enfermedades infecciosas. Principios y Prácticas* [Internet]. España: Elsevier; 2012 [cited 2021 13 Dic.]. Available from: www.elsevier.com/books/mandell-douglas-y-bennett.-enfermedades-infecciosas.
13. Fernández J, Aguiar B, I B. Seroepidemiología de Toxoplasmosis en habitantes de El Viñedo, Maracay, estado Aragua. *Comun y Salud* [Internet]. 2018[cited 2 Mar. 2022];13(1):23-8. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-32932015000100004.
14. Rostami A, Riahi S M, Contopoulosloannidis D G, Gamble H R, Fakhri Y, Shiadeh M N, et al. Acute *Toxoplasma* infection in pregnant women worldwide: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*[Internet]. 2019[cited 16 Ene. 2022];13(10):1-20 Available from: DOI.org/10.1371/journal.pntd.0007807.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Congenital toxoplasmosis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC [Internet]. 2019 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/congenital-toxoplasmosis-annual-epidemiological-report-2017&ved=>.
16. Fonte L, Hernández Y, Zayas I, G aG. Chronic Toxoplasmosis, Silent? *Glob j patholmicrobiol*[Internet]. 2018[cited 23 Abr. 2022];6:21-6. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.scientificarray.org>.
17. Tooran N, Shahabeddin S, Mehdi S, D A. *Toxoplasma gondii*: A possible etiologic agent for Alzheimer's disease. *Heliyon*[Internet]. 2021[cited 23 Abr. 2022];Jun 7(6). Available from: doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07151.
18. Li YX, Xin H, Zhang XY, Wei CY, Duan YH, Wang HF, et al. *Toxoplasma gondii* Infection in Diabetes Mellitus Patients in China: Seroprevalence, Risk Factors, and Case-Control Studies. *Biomed Res Int* 4723739[Internet]. 2018[cited 23 Abr. 2022]. Available from: doi: 10.1155/2018/4723739.
19. Machín R, M R, Fachado A, Pividal J, R BJ. Encuesta Nacional de toxoplasmosis I. Prevalencia por sexo y edades Cuba, 1987. *Rev cuban med trop*[Internet]. 1993 [cited 13 Dic. 2021];45 (2). Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta/resource/pt/lil-158434>.
20. Gonzalez Morales T, Bacallo Gallestey J, Garcia Santana C A, R MGJ. Prevalencia de anticuerpos anti -*Toxoplasma gondii* en una población de mujeres cubanas embarazadas. *Gac Méd Méx*[Internet]. 1995[cited 28 Abr. 2022];131(5-6):499-503.
21. Rodríguez García D, Martínez Sánchez R, Ginorio Gavito D. Infección por *Toxoplasma gondii*. Un estudio en embarazadas de tres policlínicos del municipio Lisa [Internet]. La Habana2004[cited 14 Dic. 2021]. Available from:

22. Grandía G R, Entrena G A, Cruz H J, Dinorio G D, Domenech C I, Alfonso Abdulahi M, et al. SEROPREVALENCIA DE *Toxoplasma gondii* EN Felis catus EN LA HABANA. Rev Inv Vet Perú[Internet]. 2013[cited 8 Mar. 2022];24(3):369-75. Available from: <https://doi.org/10.15381/rivep.v24i3.2586>.
23. k Frenkel J, A R. Toxoplasmosis humana- Una revisión. Acta Medic Cost[Internet]. 1973[cited 1 May. 2022];16(1):5-73.
24. Mimica F, Muñoz-Zanzi C, Torres M, O. P. Toxoplasmosis, zoonosis parasitaria prevalente en Chile: recuento y desafíos. Rev chil infect[Internet]. 2015[cited 19 Dic. 2021];32:541-9. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000600008&nrm=iso.
25. Aritzia A, Martínez F, Joward J, M L. Toxoplasmosis connatal activa en un recién nacido con demostración del parásito in vivo. Rev Chil Pediatr[Internet]. 1954[cited 1 May. 2022];25:11-2. Available from: www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370.
26. Zulpo DL HS, Biazono L, Da Cunha IA, Igarashi M, De Barrios LD, Taroda A, et al. Oocyst shedding in cats vaccinated by the nasal and rectal routes with crude rhoptry proteins of *Toxoplasma gondii*. Exp Parasitol[Internet]. 2012[cited 19 Dic. 2021];131(2):223-30. Available from: 10.1016/j.exppara.2012.04.006.Epub2012 19de abril.PMID:22542988.
27. Pantoja Ramos A, L PG. Reseña histórica acerca de las investigaciones relacionadas con la toxoplasmosis. Rev cuban med trop[Internet]. 2001[cited 19 Dic. 2021];53(2):111-7.
28. Dubey J P, Choudhary S, Tilahun G, Tiao N, Gebre-yes W A, Zou X, et al. Genetic diversity of *Toxoplasma gondii* isolates from Ethiopian feral cats. Vet Parasitol[Internet]. 2013[cited 19 Dic. 2021];196(1-2):206-8. Available from: 10.1016/j.vetpar.2013.01.015.Epub 2013 Jan 24.PMID:23411374.
29. Dolores C. Toxoplasmosis. Ciencia[Internet]. 2017[cited 19 Dic. 2021];68(1):54-7.
30. L Galal A, Hamidoviè M L, Darde. Diversity of *Toxoplasma gondii* strains at the global level and its determinants Food and Waterborne Parasitology[Internet]. 2019[cited 19 Dic. 2021];12:9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2019.e00052>.
31. Fernández C, JJ, Ortiz M, J R. Host and *Toxoplasma gondii* genetic and non-genetic factors influencing the development of ocular toxoplasmosis: A systematic review. Infect Genet Evol[Internet]. 2016[cited 19 Dic. 2021];44:199-209. Available from: doi: 10.1016/j.meegid.2016.06.053.Epub2016 Jul 4. PMID: 27389360.
32. Ocaña Arguello ND, Paredes Cruz AP, Fuertes Arévalo Raysa Astrid, Katherine PÁE. Toxoplasmosis congénita diagnóstico y tratamiento. RECIMUNDO[Internet]. 2020[cited 19 Dic. 2021];4(3):118-27. Available from: <http://recimundo.com/index.php/es/article/view/855>.
33. Troncoso Toro IE, Arrué Brenet KC, Soto Alvear NA, Valenzuela Contreras AA, Luzio Quiroga ÁF, C FW. Seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* y factores de riesgo asociados en operarios de una planta de beneficio animal del Bío-Bío, Chile Rev Med Vet[Internet]. 2017[cited 25 Dic. 2021];13-20. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-93542017000100013&nrm=iso.

34. Martínez Sánchez R, Bacallao Gordo R, E AA, L AB. Prevalencia de infección toxoplásmica en gestantes de la provincia La Habana. Rev Inst Med trop Sao Paulo[Internet]. 1994[cited 14 Dic. 2021];36(5):445-50. Available from: www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651994000500009.
35. Aramis S, Martín I, Izquierdo S. Estudio de reactividad a *Toxoplasma gondii* en embarazadas de las provincias Ciudad de la Habana y Pinar del Río, Cuba. Bioquímica [Internet]. 2003[cited 4 Abr. 2022];28(2):3-8.
36. Diaz -Ginez A, H S-D. Infeccion por *Toxoplasma gondii* y Factores asociados en donantes de sangre. Rev Fac Med Hum[Internet]. 2021[cited 25 Dic. 2021];21(3):510-6. Available from: DOI 10.25176/RFMH. v2li3.3774.
37. Toxoplasma infection. CDC Parasites-toxoplasmosis [Internet]. 2014[cited. Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis>. Accessed 26 Aug 2014.
38. Cosme Alvarado E, Guadalupe Corella-Maduenob M A, Hernandez-Tinoco J, Rascon-Careagab A, F S-AL. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* Infection in Women of Reproductive Age: A Cross-Sectional Study in a Northwestern Mexican City. J Clin Med Res[Internet]. 2018[cited 26 Dic. 2021];10(3):210-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5798267/>.
39. CDC. [Internet]. 2014 [21 Dic. 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis>.
40. Tedford E, G M. Neurophysiological Changes Induced by Chronic *Toxoplasma gondii* Infection. Pathogens[Internet]. 2017[cited 24 Abr. 2022];6(2):19. Available from: doi:10.3390/pathogens6020019.PMID:28513566;PMCID:PMC5488653.
41. Grandía R, Colas M, Soroa J, Entrena A, Figueroa T, A B. Seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* en Gallus domesticus en La Habana, Cuba. Rev Inv Vet Perú[Internet]. 2018[cited 26 Dic. 2021];27(2):363-9. Available from: doi.org/10.15381/rivep.v27i2.11653.
42. Khademi S GF, Dalimi A, Davoodian P, A A. Prevalence and Risk Factors of *Toxoplasma gondii* Infection among Pregnant Women in Hormozgan Province, South of Iran. Iran J Parasitol[Internet]. 2019[cited 26 Dic. 2021];14(1):167-73. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6511600/&ved=2ahUKEwiDn7PziML3AhVQTd8K.
43. Gashout A, Amro A, Erhuma M, Al-Dwibe H, Elmaihub E, Babba H, et al. Molecular Diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in Libya. BMC Infect Dis[Internet]. 2016[cited 26 Dic. 2021];16(157). Available from: doi.org/10.1186/s12879-016-1491-5.
44. Sánchez Artigas R, Cobos Valdés D, Sánchez Cruz L, Miranda Cruz A, Camejo Roviralta L, L AB. La Toxoplasmosis observada como un problema no resuelto. Rev Cub Investig Bioméd[Internet]. 2016[cited 5 Ene. 2022];35(3):272-83.
45. Palmezano Díaz J M, Plazas Rey LK, D RC. Infección por toxoplasma: panorama actual Spei Domus[Internet]. 2015[cited 19 Dic. 2021];11(22):47-56. Available from: <http://dx.doi.org/10.16925/sp.v11i22.1154>.

46. Naranjo Valladares BT, Leon Sanchez MA, Iglesias Rojas MB, Sainz Padron L. Toxoplasmosis ocular: aspectos clinic- epidemiològics en edad pediàtrica. Rev Ciencias Mèdicas [Internet]. 2020[cited 27 Dic. 2021];24(4). Available from: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4457>.
47. Martinez Vilela M E, I PCK. Seroprevalencia anti *Toxoplasma gondii* y factores de riesgo asociados en embarazadas atendidas en el Centro de salud Pumapungo-Cuenca, 2015 [Internet]. Ecuador Universidad de Cuenca Facultad de Ciencias Mèdicas Escuela de Medicina; 2016[cited 5 Feb. 2022]. Available from: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/24225>
48. Liliانا Carral F K, Pardini L, Durlach R, Gastón Moré M C, Venturini, C F. Toxoplasmosis congénita: Diagnóstico serológico, RPC, aislamiento y caracterización molecular de *Toxoplasma gondii*. Rev Chil Infectol [Internet]. 2018[cited 27 Dic. 2021];35(1):36-40. Available from: 10.4067/s0716-10182018000100036.
49. GOLDMAN-CECIL, GOLDMAN LEE, ANDREW IS. Tratado de Medicina Interna [Internet]. Barcelona, España2016 27 Dic. 2021]. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=>.
50. Maldonado YA, S RJ. Committee on Infectious Diseases: Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. Pediatrics[Internet]. 2017[cited 29 Abr. 2022];139(2):e2016-3860. Available from: doi:10.1542/peds.2016-3860.
51. Amal Farahat A , Amel Youssef S , Nerrmine Mogahed Fawzy Hussein M , Hoda Fahmy F YE, E-L NFA. Effect of nitazoxanide and spiramycin metronidazole combination in acute experimental toxoplasmosis. Heliyon [Internet]. 2020[cited 28 Dic. 2021];6. Available from: 10.1016/j.heliyon.2020.e03661.
52. Konstantinovic N, Guegan H, Stajner T, Belaz S, Robert-Gangneux F. Treatment of toxoplasmosis: Current options and future perspectives. Food Waterborne Parasitol[Internet]. 2019[cited 28 Abr. 2022];15:e00036. Available from: doi.org/10.1016/j.fawpar.2019.e00036.
53. Chu K-B, F-S Q. Advances in *Toxoplasma gondii* Vaccines : Current Strategies and Challenges for Vaccine Development. Vaccines 2021[Internet]. 2021[cited 22 Abr. 2022];9(413). Available from: doi.org/10.3390/vaccines 9050413.
54. Al M. DNA Vaccines: Regulatory Considerations and Safety Aspects. Curr Issues Mol Biol[Internet]. 2017[cited 20 Abr. 2022];22:79-88. Available from: doi:10.21775/cimb.022.079.Epub 2016 Oct 5. PMID: 27705898.
55. JP D. Toxoplasmosis in Sheep - The last 20 years. Vet Parasitol[Internet]. 2009[cited 22 Abr. 2022];163:1-14. Available from: doi:10.1016/j.vetpar.2009.02.026 PUBMED CrossRef

56. Lung P, Yan J, Li Q. Nanoparticle formulated vaccines: Opportunities and challenges. *Nanoscale*[Internet]. 2020[cited 27 Abr. 2022];12:5746- 63. Available from: doi:org/10.1039/C9NR08958F.
57. Gregorio Rodríguez DJ , L OOJ. Vacunas parasitarias: un recuento bibliográfico. *Revista de Salud Animal*[Internet]. 2019[cited 29 Dic. 2021];41(3).
58. Cvetkovic- Vega A, L Maguiña J, Alonso-S, Lama-Valdivia J, E Correa-Lopez L. Estudios transversales. *Rev Fac Med Hum*[Internet]. 2021[cited 30 Dic. 2021];21(1):179-85. Available from: DOI 10.25176/RFMH.v21i1.3069.
59. Villavicencio-Caparó E, Ruiz-García V, A C-D. VALIDACIÓN DE CUESTIONARIOS. *Revista OACTIVA UC Cuenca*[Internet]. Mayo-Agosto, 2016[cited 16 Abr. 2022];1(3):75-80. Available from: ISSN 24778915 Universidad Católica de Cuenca.
60. Machín Sánchez R, Cruz Castillo F, J PG. Comparación de Elisa con las técnicas de inmufluorescencia indirecta y fijación del complemento para el diagnóstico de la toxoplasmosis. *Rev cub Med trop*[Internet]. 1985[cited 7 Feb. 2022];37(3):aprox. 8 p. Available from: www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651994000500009.
61. A Smit S , Binh Vu TL, Dung Do T, Speybroeck Brecht D N, Padalko E, al e. Diagnóstico prenatal y prevención de toxoplasmosis en mujeres embarazadas en el norte de Vietnam: protocolo del estudio BMC Enfermedades Infecciosas[Internet]. 2017[cited 29 Dic. 2021];17(364). Available from: Doi:10.1186/s12879-017-2446-1.
62. Barrenetxea Ziarrusta G, Suárez J, Sánchez Jordán JM, Barranquero Gómez M, . ¿Cuál es la mejor edad biológica para ser madre? [Internet]. 2020 [Available from: <https://www.reproduccionasistida.org/la-edad-para-ser-madre/>].
63. Daniela OAN, Paredes Cruz Alexis Patricio, Fuertes Arévalo Raysa, Katherine PÁE. Toxoplasmosis congénita diagnóstico y tratamiento. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento*[Internet]. 2020[cited 4(3):118-27. Available from: <http://recimundo.com/index.php/es/article/view/855>.
64. Carral L, Kaufer F, Olejnik P, Freuler C, R D. Prevención de la toxoplasmosis congénita en un Hospital de Buenos Aires. *Med (Buenos Aires)*[Internet]. 2013[cited 28 Abr. 2022];73:238-42. Available from: www.scielo.org.ar/scielo.php%3Fscript%3Dsci_arttext%26pid%3DS0025.
65. Bobic B, Villena I, E S. Prevention and mitigation of congenital toxoplasmosis. Economic costs and benefits in diverse settings. *Food and Waterborne Parasitol* [Internet]. 2019[cited 28 Abr. 2022];16:e00058. Available from: doi. org/10.1016/j.fawpar.2019.e00058.
66. Gonzalez Casas D, V MM. Seroprevalencia de anticuerpos IgG anti - *toxoplasma gondii*. *Rev Cub Tec Sal*[Internet]. 2018[cited 2 Ene. 2022];9(2). Available from: <http://www.revtecnologia.sld.cu/index.php/tec/article/view/1096>.
67. Sánchez Artigas R, Barba Maggi MA, Ramos Campi YC, E BP. Algunas variables epidemiológicas relacionadas con la toxoplasmosis en mujeres en edad fértil en Riobamba. *Rev cub investig bioméd*[Internet]. 2020[cited 30 Dic. 2021];39(1).

68. Frenkel J K, Lazo R, J L. Encuesta sobre infeccion toxoplàsmica e un grupo de alumnos del tercer año de medicina y en un numero igual de gatos, de la ciudad de Guayaquil. Rev Med Vet Parasitol[Internet]. 1984[cited 12 May. 2022];1:17-22. Available from: <http://issuu.com/revistacientificaug/docs/revistacientificaaugno>.
69. Gonzalez A, Camejo M, Y C. Seroprevalencia de toxoplasmosis en pacientes femeninos que asisten a la red ambulatoria del municipio Francisco Linares Alcantara, Maracay, estado de Aragua, Venezuela. KASMERIA[Internet]. 2017[cited 30 Dic. 2021];45(2):119-27.
70. Monroy Diaz AL, Rojas Dimate LL, Jaimes Bernal CP, Cortes Paredes PA. Evaluacion de la seroprevalencia de *Toxoplasma gondi* en poblaciones de riesgo: una revision narrativa. Salud Bosque[Internet]. 2021[cited 1 Ene. 2022];11(1). Available from: <https://doi.org/10.18270/rsb.v11i1.3337>.
71. Gonzalez Sánchez T A, Gutierrez Jaramillo O D, M SSD. Prevalencia de seroconversion de toxoplasmosis gestacional en un centro d primer nivel en Bogota 2018-2019 [Especialidad][Internet]. Colombia: CES 2020[cited 2 Ene. 2022]. Available from:
72. Cerda Obregon VN, Silva Macias HD, R SA. Prevalencia de *Toxoplasma gondii* en alumnas de la carrera de medicina de la Universidad Nacional de Chimborazo [Lic][Internet]. Chimborazo-Ecuador: UNACH; 2017[cited 1 Ene. 2022]. Available from:
73. Amangandi Agualongo MS, Muyulema Guayolema HD, MA BM. Prevalencia de *toxoplasma gondii* en alumnas de la carrera de odontologia de la Universidad Nacional de Chimborazo [Licenciado en Ciencias de la Salud][Internet]. Riobamba-Ecuador: UNACH; 2017[cited 30 Dic. 2021]. Available from: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/4128>
74. L Chanquin A, Hernández AG, G Hernández M, J Gamboa O, W JS. Frecuencia de anticuerpos IgG a sies agentes infecciosos en los estudiantes de la carrera de Quimica Biológica Cienc Tecn Sald[Internet]. 2020[cited 31 Dic. 2021];7(2).
75. Encinas Barriento C, I DFC. Seroprevalencia de Toxoplasmosis y Factores predisponentes en estudiantes de la carrera de Bioquimica de la Universidad San Francisco Xavier de Chuquisaca, 2013 [MsC][Internet]. Sucre, Bolivia: UASB; 2014[cited 30 Dic. 2021]. Available from:
76. Mullo Sandoya LM, SV FP. Seroprevalencia de toxoplasmosis de mujeres en edad fértil que acuden al Instituto Nacional de Higiene y Medicina Leopoldo Izquieta Perez año 2013 [Lic][Internet]. Ecuador UCQS; 2014[cited 31 Dic. 2021]. Available from: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/792>
77. Rodríguez Rodríguez NS, Yomira Cruz HR RPC. Seroprevalencia y Factores de riesgo de toxoplasmosis en mujeres de edad reproductiva en una Universidad Particular de Huancayo-2019 [Dr][Internet]. Perú: UPLA; 2021[cited 31 Dic. 2021]. Available from:
78. Salamon D, B M. *Toxoplasma gondii* and women of reproductive age: an analysis of data from the Chair of Microbiology, Jagiellonian University Medical College in Cracow. Annals of Parasitology[Internet]. 2014[cited 1 Feb. 2022];60(4):291-6.

79. Mendoza Millàn D L, Quintero Rodriguez A, Alarcòn de Noya B, Diaz Bello Zoraida, Mauriello L, Colmenares C, et al. Toxoplasmosis y Enfermedad de Chagas: seroprevalencia y factores de riesgo en embarazadas del HUC. Bol Venez Infectol[Internet]. 2020[cited 3 Ene. 2022];31(1).
80. Lam Vivanco M, Segura Osorio M, Santos Luna J, Sanmartin-Galvan D, M LB. *Toxoplasma gondii* en mujeres embarazadas en la provincia de El Oro, 2014. Cienc Unemi[Internet]. 2016[cited 3 Ene. 2022];9(21):135-41.
81. Majid A, Khan S, Hamid Jan A, Taib M, Adnan M, al e. Chronic toxoplasmosis and possible risk factors associated with pregnan women in Khyber Pakhtunkhwa. Biotec and Biotechnological Equipment[Internet]. 2016[cited 3 Ene. 2022];30(4):733-6. Available from: 10.1080/13102818.2016.117596.
82. Carballo Gutiérrez, Rodríguez S A, Peña S M, G DG. Comportamiento de la infección por *Toxoplasma gondii* en gestantes del municipio La Lisa. [Internet]. 2006[cited 3 Ene 2022].
83. Amador Moràn R, Couto Ramos MJ, Peña Cedeño A, Alonso Uria RM, Pupo Portal L. Presenacion de un caso con toxoplasmosis congènita. Rev Cub Obst y Ginec[Internet]. 2016[cited 3 Ene. 2022];42(1).
84. Sanchez Lombana R, Couret Cabrera M P, Ginorio G D, Nodarse Rodriguez A L, Sànchez Ràmirez N, SG I. Toxoplasmosis y embarazo Rev Cub Obst y Ginecol[Internet]. 2012[cited 4 Feb. 2022];38(1):99-106. Available from: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?scrip=sci_arttext&pid=S0138600X2012000100012&lng=es.
85. Carral L, Kaufer F, Olejnik P, Freuler C, R D. Prevención de la toxoplasmosis congénita en un hospital de Buenos Aires. Medicina (B Aires)[Internet]. 2013[cited 31 Ene. 2022];73(3):238–42. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000300006&lng=es&nrm=iso>.ISSN0025-7680.
86. Valero-Cedeño N J, Delgado- Mendoza R F, Perez- Conforme H G, E J-TA. Toxoplasmosis en el embarazo: Importancia del diagnòstico temprano. Pol Con[Internet]. 2020[cited 3 Ene. 2022];5(6):907-17. Available from: <http://polodelconocimiento.com/ojs/Index.php/es>.
87. Juarez MC, Martínez FJ, Rivera MG, Pèrez LM, Castillo JL, Sanchez RM. Posibles factores de riesgo asociados a seropositividad y seronegatividad de IgM para toxoplasmosis en Tamaulipas. JONNPR[Internet]. 2021[cited 2 Ene. 2022];6(12):1446-60. Available from: doi:10.19230/jonnpr.4504.
88. MC VG. *Toxoplasma gondii* como factor de riesgo para abortos en mujeres. Rev Iberoam Micolog[Internet]. 2018[cited 4 Ene. 2022]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/329542033>.
89. Juarez MC, Martínez FJ, Rivera MG, Perez LM, Castillo JL. Posibles factores de riesgo asociados a seropositividad y seronegatividad de IgM para toxoplasmosis en Tamaulipas. JONNPR[Internet]. 2021[cited 5 Ene. 2022];6(12):1446-60.
90. Anuario Estadístico de Plaza de la Revolución [Internet]. La Habana2017 [4 Feb. 2022]. Available from: www.onei.cu.
91. Sànchez Artigas R, Miranda Cruz A, Pèrez-Martin O, Cobo Valdes D, Y GB. Prevalencia de anticuerpos anti *Toxoplasma gondii* en donantes de sangre de la region oriental de Cuba. Biomed[Internet]. 2019[cited 2 Ene. 2022];38(2).

92. Tooran N, Shahabeddin S, Mehdi S, A D. *Toxoplasma gondii*: A possible etiologic agent for Alzheimer's disease Heliyon[Internet]. 2021[cited 23 Abr. 2022];Jun 7(6). Available from: doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07151.
93. Li YX XH, Zhang XY, Wei CY, Duan YH, HF W. *Toxoplasma gondii* Infection in Diabetes Mellitus Patients in China: Seroprevalence, Risk Factors, and Case-Control Studies. Biomed Res Int [Internet]. 2018[cited 23 Abr. 2022];4723739. Available from: doi: 10.1155/2018/4723739.
94. Sanchez Artigas R, Cobos Valdes D, Sanchez Cruz L, Miranda Cruz A, Camejo Roviralta L, al e. La toxoplasmosis observada como un problema no resuelto. Rev Cubana Invest[Internet]. 2016[cited 26 Dic. 2021];35(3).
95. Majidiani H, Dalvand S, Daryani A, Galvan-Ramirez M L, M F-R. A systematic review and meta-analysis of case-control studies Braz J Infect Dis[Internet]. 2016[cited 6 Feb. 2022];20(6). Available from: doi:10.1016/j.bjid.2016.09.002.Epub.
96. Alvarado-Esquivel C, Ramos-Nevarez A, Guido-Arreola C A, Cerrillo-Soto S M, Pèrez-Àlamos A R, Estrada-Martinez S, et al. Association between *Toxoplasma gondii* infection and thyroid dysfunction: a case-control seroprevalence study. BMC Infect Dis[Internet]. 2019[cited 6 Feb. 2022];19(1):826. Available from: doi:10.1186/s12879-019-4450-0. PMID:31533667; PMCID: PMC6751844.
97. Ovies Carballo G, Alonso Dominguez E, Monteagudo Peña G, M GA. Autoinmunidad tiroidea en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico. Rev cuba endocrinol [Internet]. 2020[cited 6 Mar. 2022];31(3). Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es> Es.

Anexo 1

Consentimiento informado.

Información a los encuestados.

Protocolo de investigación: Estudio seroepidemiológico de la infección por *Toxoplasma gondii* en mujeres de edad fértil, municipio Plaza de la Revolución, 2019-2021.

Investigadores del Laboratorio Nacional de Referencia de *Toxoplasma* del IPK y de los Policlínicos Héroes del Moncada, Plaza y Puentes Grandes, municipio Plaza de la Revolución, realizaremos un estudio para conocer la cantidad de mujeres que han padecido infección por *Toxoplasma gondii* y como se asocia esta con los factores de riesgos de la misma. Esta investigación podría contribuir a mantener un adecuado seguimiento de los casos con mayor riesgo para su salud y evitar complicaciones en el momento de la gestación. Este documento tiene 2 partes:

- Hoja informativa (para compartir información sobre el estudio con usted).
- Certificado de consentimiento (para su firma, si usted elige participar.)

Parte I: Hoja informativa

Introducción

La toxoplasmosis es una enfermedad producida por *Toxoplasma gondii*. Esta enfermedad parasitaria posee especial interés en la salud de la población, ya que puede ser transmitida de madres a hijos durante el embarazo y causar malformaciones importantes en el feto. Los breves textos de este documento podrían contener frases y palabras que usted no utiliza con regularidad. Por favor, lea con detenimiento y haga las preguntas que considere necesarias antes de dar su consentimiento.

A cada participante, el responsable de la investigación le llenará un cuestionario, que recogerá datos de identificación personal e información clínica y epidemiológica.

Adicionalmente, a cada individuo participante se le extraerá una muestra de sangre por el técnico designado del laboratorio de su Policlínico y serán recepcionadas por un personal de salud, investigador designado para realizar este estudio. Las muestras serán trasladadas al Laboratorio de Referencia Nacional de Toxoplasma perteneciente al Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK), donde serán procesadas bajo la responsabilidad que esto merita.

Riesgos e incomodidades

El presente estudio ocasionará un riesgo mínimo para la salud de los participantes, lo que estará condicionado a la realización de la toma de muestra. Se tendrán en cuenta las normas establecidas para minimizar el riesgo a que esto conlleva.

Beneficios

Permitirá conocer si las personas que se van a someter al estudio se han puesto en contacto alguna vez con el parásito y si existe asociación o no con los factores de riesgos a los que se enfrenta esta población, de esta forma se podrá contribuir a mantener un adecuado seguimiento de los casos con mayor riesgo para su salud y prevenir complicaciones en el momento de la gestación.

Incentivos

Usted no recibirá ninguna remuneración financiera por formar parte de la investigación.

Confidencialidad

No se compartirán los resultados, solo serán participe los miembros del equipo de investigación. La información que colectemos de este proyecto de investigación será conservada en privado y nadie tendrá acceso a ella excepto los investigadores.

Derechos a no participar o retirarse

Usted tiene el derecho de retirarse de la investigación en cualquier momento si así lo desea. Esto no lo afectará de ninguna forma.

A quien contactar: Lic. Microbiología. Mayrelis García Hernández.

Correo electrónico: mgarcia@cimeq.sld.cu / dginorio@infomed.sld.cu

Teléfono: 7-255-3638

Si usted está de acuerdo en participar de manera voluntaria en este estudio,
firme el presente: _____

Certificado de consentimiento:

Declaro: que he sido informado de los objetivos del estudio, del flujo de trabajo, así como la importancia de los resultados de la investigación para mejorar la calidad de vida de las pacientes. He sido informado(a) que las muestras del estudios eran recepcionadas por un personal de salud, trasladadas y procesadas en el Laboratorio de Referencia Nacional de Toxoplasma perteneciente al Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK), por el investigador designado para realizar este estudio, bajo la responsabilidad que esto merita. Además, tengo el consentimiento que las muestras utilizadas en la investigación no se emplearán para realizar otras pruebas que no sean con fines diagnósticos.

El/ La que suscribe: _____

Dando constancia a los: _____ días del mes: _____ Año: _____

Testigo: _____

Dando constancia a los: _____ días del mes de: _____ del año: _____

Anexo 2. Cuestionario. Código: _____

El Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK) en coordinación con el Municipio y Atención Primaria de Salud del municipio Plaza de la Revolución, se proponen investigar sobre la toxoplasmosis en un grupo de mujeres de edad fértil, (15-49 años de edad) y los factores de riesgo relacionados con la infección, lo que les permitirá a las autoridades de salud diseñar y desarrollar programas médico-asistenciales y preventivos adecuados a las necesidades y características de las poblaciones vulnerables. Por tal motivo, solicitamos su valiosa contribución llenando de manera voluntaria el siguiente cuestionario.

Le agradece de antemano,

Colectivo de trabajo del Laboratorio Nacional de Referencia de *Toxoplasma* (IPK).

Fecha de llenado (D/M/A): _____

Área de salud: _____ **Consultorio** médico:

I. Datos personales

I.1 Nombre/Apellidos: _____

Dirección: _____
_Municipio_____ Provincia_____ Telefono_____
_____.CI_____

II. Datos Sociodemográficos

II.1 Edad: ____ años.

II.2 Nivel educacional: Primaria ____ Secundaria ____ Tecn Medio ____ Pre-Universitario ____.

II.3 Ocupación: Estudiante ____ Ama de casa ____ Trabajador. II.4 Marque con una X si usted labora en uno de estos empleos de riesgo: elaborador de alimentos (manipulación de carnes, embutidos) ____, labores de jardinería ____, veterinario____ cuidador de animales____, Microbiólogo ____ Biólogo____ otros ____ cual/cuáles?_____.

III- Antecedentes patológicos personales.

III.1 ¿Usted padece alguna enfermedad? Si ____ ¿Cual/cuáles?

No ____.

III –Antecedentes obstétricos

III.1 Embarazo: Si ____ No ____ . Edad gestacional _____.

IV- Antecedentes epidemiológicos (Factores de riesgos)

IV.1 ¿Consume siempre agua tratada? Sí ____ No ____

IV.2 ¿Prioriza siempre el lavado de manos y de utensilios de cocina después de manipular carnes crudas? Si ____ No ____.

IV.3 ¿Consume usted carne semi-cocida o sin cocinar? Sí ____ No ____

IV.4 ¿Lava siempre las frutas y vegetales cuidadosamente antes de consumirlas? Si ____ No ____.

IV.5 ¿Prueba las carnes durante el proceso de cocción? Sí ____ No ____.

IV.6 Tiene o ha tenido contacto con felinos (gatos, otros)? Sí ____ No ____

IV.7 ¿Usted limpia las excretas de su gato? Sí ____ No ____

IV.8 ¿Usted tiene o ha tenido contacto con tierra? Sí ____ No ____.

IV.9 ¿Usted ha recibido transfusiones de sangre? Sí ____ No ____