



Ocular toxoplasmosis in Colombia: 10 years of research contributions

Toxoplasmosis ocular en Colombia: 10 años de aportes investigativos

***Autores: León Andrés Facio Lince MD^{1,2}, Clara López de Mesa MSc¹,
Alejandra de-la-Torre MD PhD²***

1 Escuela Superior de Oftalmología-Instituto Barraquer de América, Bogotá, Colombia

2 Grupo NeUros, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: Alejandra de-la-Torre, MD, PhD, Grupo NeUros, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Carrera 24 # 63 C 69, Bogotá, Colombia. Tel: 2970200 ext 3320. E-mail: alejadelatorre@yahoo.com

REFERENCIA: Faciolince LA, López de Mesa C, de-la-Torre A. Toxoplasmosis ocular en Colombia: 10 años de aportes investigativos. Rev SCO. 2018; 51(1): 16-28

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido: 13/03/2018

Aceptado: 8/05/2018

Palabras clave:

Toxoplasmosis ocular, *Toxoplasma gondii*, virulencia, retinocoroiditis, inmunogenética, Colombia

RESUMEN

Objetivo: Describir aportes investigativos en Toxoplasmosis ocular, realizados en Colombia.

Método: Revisión narrativa de la literatura entre 2007 y 2017 en Toxoplasmosis Ocular (TO) en Colombia, sobre aspectos relacionados con el parásito y con el hospedero. Se incluyeron las revisiones publicadas, así como todos los artículos originales relacionados con diversos temas: epidemiológicos, inmunológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos a través de PubMed usando los términos MeSH, con la siguiente sintaxis: “(((Colombia[Affiliation]) OR colombia[MeSH Terms]) OR south america[MeSH Terms]) AND “toxoplasmosis, ocular”[MeSH Terms] AND (“2007/01/01”[PDAT] : “2017/12/31”[PDAT]). Adicionalmente se realizaron búsquedas manuales.

Resultados: En la búsqueda de la literatura con los términos MESH mencionados, se encontraron 36 artículos, distribuidos en el territorio con 10 en Colombia y 26 en el resto de Suramérica. Se encontraron diferencias importantes relacionadas con el parásito y con el hospedero, al comparar

Colombia con el mundo. Las cepas en Colombia son más virulentas (Tipo I/III y atípicas). Se encontró una alta prevalencia de títulos positivos y desarrollo de TO en el país, presentándose el agua y los productos cárnicos como uno de los principales medios de contagio. Se determinó la importancia de péptidos que activan la respuesta inmune humoral en pacientes. Se encontraron diferencias significativas en la severidad clínica (tamaño de las lesiones, grado de inflamación, compromiso macular, compromiso bilateral y recurrencias, siendo mayores para los pacientes colombianos) relacionada con la respuesta inflamatoria producida en el hospedero, asociada con una disminución de los niveles intraoculares de IFN- γ /IL-17 y un aumento de IL-6/IL-13. En los pacientes colombianos el citoquinoma ocular está relacionado con las características clínicas, presentando una respuesta Th2 relacionada con un compromiso severo ocular.

Conclusión: Los aportes investigativos que Colombia ha realizado en TO, han sido de importancia mundial, permitiendo conocer más acerca del tipo de parásito, la epidemiología, la presentación clínica y la respuesta inmune.

Key words:

Ocular toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, virulence, retinochoroiditis, immunogenetics, Colombia

A B S T R A C T

Purpose: To describe research contributions in ocular toxoplasmosis performed in Colombia.

Method: We conducted a narrative review of the literature on ocular toxoplasmosis (OT) in Colombia between 2007 and 2017 on aspects related to the parasite and to the host. Published reviews were included, as well as all the original articles related to various topics: epidemiological, immunological, clinical, diagnostic and therapeutic through PubMed using the MeSH terms, with the following syntax: “(((Colombia [Affiliation]) OR colombia [MeSH Terms]) OR south america [MeSH Terms]) AND “toxoplasmosis, ocular” [MeSH Terms] AND (“2007/01/01” [PDAT]: “2017/12/31” [PDAT]). Hand searches were also conducted.

Results: In the literature search with the MESH terms, 36 articles were found, distributed in the territory with 10 in Colombia and 26 in the rest of South America. Important differences were found in the relationship between the parasite and the host when comparing Colombia with the rest of the world. The strains in Colombia are more virulent (Type I / III and atypical) and we found a high prevalence of positive titers and development of OT in the country, with water and meat products as one of the main means of contagion. The importance of peptides that triggered the humoral immune response in patients was determined. Significant differences were found in the clinical severity (with Colombian patients experiencing a greater size of lesions, degree of inflammation, macular involvement, bilateral involvement, and recurrences) related to the inflammatory response produced in the host, associated with a decrease in intraocular levels of IFN- γ / IL-17 and an increase of IL-6 / IL-13. In Colombian patients, ocular cytokinome is related to clinical features, presenting a Th2 response related to severe ocular involvement.

Conclusion: Research contributions of OT in Colombia have been of global importance, allowing to know more about the type of parasite, the epidemiology, the clinical presentation, the immune response.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una infección que se origina por un parásito de la familia de los protozoarios llamado, *Toxoplasma gondii* (Tg), cuyos huéspedes definitivos son los felinos ^(1,2). La infección en humanos puede manifestarse de diversas maneras, ya sea con afección sistémica como fiebre, adenopatías, compromiso ocular con lesiones retinocoroideas que pueden generar discapacidad visual o ceguera; en casos más graves pericarditis, insuficiencia ventricular, insuficiencia ventilatoria ⁽³⁻⁵⁾. En Colombia el Tg es el principal agente causal de discapacidad visual en pacientes inmunocompetentes ^(1,6), es la segunda causa más común de ceguera congénita ^(7,8) y es el principal agente causal de uveítis posterior y retino coroiditis, afectando la calidad de vida de los pacientes. Por lo anterior, es de gran relevancia dar a conocer los aportes investigativos en la última década relacionados con las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de la Toxoplasmosis Ocular (TO) en Colombia. ^(2,4,5,7)

Los huéspedes definitivos del Tg son los felinos, que excretan en sus heces los ooquistes al ambiente, los cuales infectan a los huéspedes intermediarios. Dentro de las diferentes fuentes de infección se encuentran el agua contaminada y los productos alimenticios contaminados como cárnicos, frutas y verduras. En áreas endémicas de Colombia, se ha evidenciado que las fuentes de agua pueden estar contaminadas con el parásito en un 58,6% ^(9,10). En otras áreas del mundo, como México, la presencia de Tg en las fuentes de agua resulta mucho menor, alcanzando el 5,4% ⁽¹¹⁾. Con relación a los productos cárnicos como fuente de infección en humanos, se ha reportado que las muestras de carnes de pollo, cerdo y res, vendidas en algunos comercios en el Quindío estaban contaminadas con el parásito en un 32,4%, siendo concordante con las cifras a nivel mundial, las cuales van desde el 0% hasta el 50% de la presencia del parásito. ⁽¹²⁾ Lora et al. 2011 reportaron que el 100% de las cepas encontradas en la carne en tres ciudades del eje cafetero, en Colombia, fueron no virulentas, mientras que el 80% de los pacientes con TO presentaba infección por cepas virulentas, lo que hace pensar que probablemente la principal fuente de infección de estos pacientes es el agua y no los productos cárnicos ⁽¹³⁾. En la Tabla 1 se pueden observar las Fuentes de infección de TO y los tipos de cepas infectantes en Colombia, comparadas con las reportadas en otros países. ⁽⁹⁻¹⁴⁾

Tabla 1. Fuentes de infección de TO y tipo de cepas infectantes: Colombia vs Otros países^(9-14,26)

	Colombia	Otros países
Gatos	36,0%	35,0% - 85,0%
Parásitos en productos cárnicos	32,4%	0-50%
Cepas no virulentas	100%	ND
Parásitos en agua	58,6%	5,4%
Cepas virulentas	80%	ND

ND: No hay datos

MÉTODO

Revisión narrativa de la literatura de los artículos publicados entre enero de 2007 y diciembre de 2017 sobre TO en Colombia, sobre aspectos relacionados con el parásito y con el hospedero. Se incluyeron las revisiones publicadas, así como todos los artículos originales relacionados con diversos temas: epidemiológicos, inmunológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos a través de PubMed (Medline) (www.nlm.nih.gov/), usando los términos MeSH, con la siguiente sintaxis: “(Colombia[Affiliation]) OR colombia[MeSH Terms]) OR south america[MeSH Terms]) AND “toxoplasmosis, ocular”[MeSH Terms] AND (“2007/01/01”[PDAT] : “2017/12/31”[PDAT]). Adicionalmente se realizaron búsquedas manuales.

En la búsqueda de la literatura con los términos MESH mencionados, se encontraron 36 artículos. 10 epidemiológicos, 7 de caracterización clínica, 2 de terapia, 1 de calidad de vida, 6 de respuesta inmune, 3 reportes de caso, 1 carta al editor, 4 de pruebas diagnósticas, 1 congreso internacional, 1 revisión, distribuidos en el territorio con 10 en Colombia y 26 en el resto de Suramérica. Otros artículos fueron recolectados de manera manual. Se resumen los principales aspectos correspondientes a la información de los estudios generados en Colombia. En la búsqueda manual, se encontraron 19 artículos relacionados con toxoplasmosis ocular en Colombia, 4 epidemiológicos, 4 de caracterización clínica, 3 de diagnóstico y terapia, 1 de calidad de vida, 7 de respuesta inmune.

Epidemiología

En Colombia, el 47% de la población presenta títulos de anticuerpos positivos para Tg⁽¹⁵⁾, de los cuales se

estima que 1'000.000 de personas presenta cicatrices retino coroides, que producen ceguera unilateral en aproximadamente 200.000 colombianos, siendo la prevalencia de lesiones retino coroides en población asintomática joven de aproximadamente 6%.^(7,15) La toxoplasmosis se presenta en similares proporciones en hombres y en mujeres ⁽¹⁶⁾, sin embargo, en un estudio realizado en Cali en población infantil, se evidenció un predominio en la población femenina entre los 6 meses y los 6 años de edad ⁽¹⁷⁾. La incidencia estimada de TO en Colombia, en pacientes inmunocompetentes es de 3 nuevos casos por cada 100.000 habitantes por año ^(1,18) y en cuanto a la población con inmunosupresión se estima que hay entre 7.000 y 10.000 casos nuevos anuales de infección por Tg ⁽⁴⁾. En la Tabla 2, se muestran las cifras porcentuales sobre la frecuencia de TO congénita, adquirida e indeterminada, y se realiza una comparación epidemiológica de la TO en Colombia versus otros países. ^(4,19). En el caso de uveítis secundaria a Tg, la frecuencia en Colombia (39,8%) es mayor ^(1,4,14,16,20) a la reportada en otros países, con excepción de África occidental (43%) y probablemente Brasil, del cual no se encontró en la literatura la cifra exacta ⁽²¹⁾. El porcentaje de TO como causa de uveítis

alrededor del mundo, va desde el 0,1%, en China, seguido de Japón (0,2% -1,7%), Israel (3,8%), India (1,7- 8%), Arabia Saudita (6,5%), España (7%), Suiza (9%), Portugal (9,1%), USA (4,2 -10%), Reino Unido (10%), Holanda (10%) África (10,1%), e Italia 17,7 ^(21,22).

Así mismo, la presencia de seropositividad es diferente entre las zonas selváticas (80%) y urbanas (45%)⁽²³⁾ (Tabla 3). Con relación a las infecciones reportadas de TO se estima que el 20% son de origen congénito, encontrando variaciones dependiendo de la región geográfica de Colombia y de la precipitación fluvial anual ^(4,24-25). Con relación a la TO adquirida representa el 10% de los primeros episodios, dejando un 70% de los casos como indeterminados ^(4,24). En otros países la prevalencia se distribuye en 23% TO adquirida, 14,6% TO congénita, y 61.9% indeterminada ⁽²⁶⁾.

Al evaluar 693 pacientes colombianos la causa más frecuente de uveítis posterior fue la TO con 276 casos, seguidos por uveítis de origen idiopático, y toxocariasis ⁽²⁰⁾. La infección congénita es la segunda causa de ceguera infantil en nuestro país, afectando

Tabla 2. Toxoplasmosis ocular en Colombia: Comparación epidemiológica con otros países ^(1,2,4,16,17,20-22,26)

	Colombia	Otros países
Títulos positivos para Tg población general	47,0% (16)	0-90% (2)
Incidencia en pacientes inmunosuprimidos	7.000-10.000 casos/año (17)	ND
Uveítis secundaria a Tg	39,8% (n=693) (4)	0,1-43%,% (22)
Uveítis posterior	35,9%(n=693)(20)	10%- 23%(22)
Uveítis posterior por Tg	Principal causa 67,2%(n=170)(4)	Segunda causa 23,5% (principal idiopática)(21)
Uveítis infecciosas	55,70%(20)	29 – 30,5%(21,22)
TO congénita	20,0%(4)	14,6%(26)
TO adquirida	10,0%(4)	23,5%(26)
Indeterminado	70,0%(4)	61,9%(26)
Incidencia lesiones retinocoroideas	3/100.000 habitantes (1)	0.04-0.08/100.000 habitantes (1)
Prevalencia de cicatrices retino coroides en población general	6%(4)	2 -17,7% (29)
Discapacidad visual en pacientes adultos con uveítis	Principal causa (4)	ND
Ceguera unilateral	37,0% (4)	24,4%(4)
Ceguera congénita	Segunda causa más frecuente (14)	Causa más frecuente (19)

ND: No hay datos

TO: Toxoplasmosis ocular

Tabla 3. Epidemiología en soldados colombianos en zonas selváticas y urbanas (23)

Soldados n=1001 Seropositividad	
Zona selvática	80,0%
•Lesiones retinocoroideas	0,8%
Zona urbana	45,0%
•Lesiones retinocoroideas	0,19%

un estimado de 4.500 recién nacidos cada año, de los cuales 30% presentan lesiones retino coroideas (7,8,27). Se encontró que 58,7% de 310 niños evaluados en Colombia presentaban uveítis posterior, el 87,4% de estos, presentó un inicio insidioso de la uveítis y el 78,1% fueron crónicas (28). De 182 niños con uveítis posterior el 58,4% presentó etiología infecciosa, de la cual el 76,8% correspondió a infección por Tg (Tabla 4).

Tabla 4. Epidemiología de toxoplasmosis congénita en Colombia (28)

Uveítis posterior infantes (n=310 niños 100%)	58,7%
Infecciosa (n=182)	58,4%
Toxoplasmosis (n=140)	76,8%

Presentación clínica y posibles factores asociados.

La presentación clínica de la TO tiende a ser más severa en territorio suramericano que en el europeo, encontrando diferencias significativas en diversos aspectos (29). En relación con el tamaño de las lesiones, se encontró que los pacientes colombianos presentan lesiones mayores, con un promedio de 1,9 diámetros de disco (DD) frente a 1,2 DD en los pacientes europeos. Con respecto al grado de inflamación, compromiso macular y compromiso bilateral estos fueron mayores en pacientes Colombianos al compararlos con pacientes Franceses (1,26) (Tabla 5). Con relación a las recurrencias, estas se presentan en pacientes Colombianos, en promedio, 2 recaídas cada 11 años, mientras el promedio general en otros países es de 1 recurrencia cada 10 años (30)

La diferencia de la presentación clínica entre los dos continentes puede deberse a la mayor virulencia de las cepas suramericanas (Tipo I/III y atípicas), comparadas con las europeas (Tipo II) (1,29). Se propone la teoría de la influencia de la diversidad genética que presentan las cepas suramericanas como aspecto clave en la mala adaptación a la infección por parte del huésped humano, afectando directamente la respuesta inmune y conllevando a una mayor inflamación.

Tabla 5. Diferencias en presentación Clínica, Colombia vs Francia y correlación con el tipo de cepa infectante (1, 26, 49)

	Colombia	Francia
Presentación clínica		
•Tipo de cepa infectante	Tipos I, III, Atípicas virulentas 83,0%	Tipo II avirulentas 100%
•Secuelas	Importantes	Menores
Compromiso macular	56,52%	10,53%
Sinequias posteriores	47,8%	5,26%
•Tamaño lesiones	1,9DD	1,2DD
Grado de inflamación o turbidez vítrea (rango en +)	0-1	0-4
•Número de lesiones	Múltiples	Únicas o escasas
Toxoplasmosis congénita		
•Tamaño de lesiones	Mayores	Menor
•Número lesiones	Múltiples	Únicas o escasas
•Lesiones TC retinocoroiditis	47,0%	14,0%
•Segunda lesión a 4 años	43,0%	29,0%
•Lesión cerebral	53,0%	9,0%

El alto polimorfismo parasitario que se presenta en Suramérica es de tal importancia, que en un estudio realizado por Ajzenberg et al. publicado en el 2017, propone que Colombia puede ser el lugar de origen filogenético del parásito ⁽³¹⁾.

Las diferencias que existen en la presentación clínica de la TO pueden estar relacionadas no solamente con la virulencia del parásito, sino con su interacción con el huésped.

Factores relacionados con el parásito

La virulencia, definida como el número de parásitos necesarios para producir la muerte en modelo ratón, constituye la diferencia más significativa entre los parásitos encontrados en el territorio suramericano frente a los europeos y norteamericanos. En Colombia, por primera vez en humanos, se relacionaron los factores de virulencia de roptrias, ROP16 y ROP18, con el compromiso ocular en pacientes infectados con Tg, encontrando que los pacientes infectados con cepas con alelos virulentos presentan mayor compromiso ocular ⁽⁹⁾. Se estudió la presencia de factores de virulencia del parásito, en los pacientes Colombianos con TO, encontrando que la mayoría están infectados por cepas con alelos virulentos (hasta un 80%) ⁽⁹⁾.

Entre los factores de roptrias, se encontró que ROP16 una proteína quinasa, anteriormente no estudiada en toxoplasmosis ocular humana, estaba presente en la mayoría de pacientes con TO severa. Esta proteína fosforila directamente un transductor de señal y activa la transcripción de STAT3 y STAT6, conduciendo a la producción de perfiles de citoquinas alterados y a la inhibición de la señalización de IL-12 ⁽⁹⁾.

Se analizó la presencia de ROP16 en 267 muestras clínicas de pacientes con TO congénita, toxoplasmosis crónica asintomática y la presencia de DNA de Tg amplificado por PCR en muestras de carne comercial (38/117), realizando un ELISA específico para anticuerpos contra el péptido virulento ROP16 en muestras de sueros. Se encontró en 12 pacientes con TO, la secuencia de la DNA de *Toxoplasma* locus ROP16 para el péptido virulento ⁽⁹⁾.

Encontramos una importante diferencia en la secuencia de nucleótidos de ROP16. 83,3% (10/12) de las secuencias de PCR de los pacientes con TO pertenecieron al grupo de secuencias de ROP16 de

cepas virulentas. El 100% (7/7) de secuencias de ROP16 de carne fueron agrupadas en cepas no virulentas. El ELISA para anticuerpos contra el péptido virulento ROP16 fue positivo en el 71% (15/26) de los pacientes con TO y en el 10% (6/60) de los pacientes sin TO ⁽⁹⁾.

Con relación al factor de virulencia ROP18, se realizó un estudio para determinar su importancia en TO. Se estudiaron muestras clínicas para analizar el alelo virulento, encontrando que la inserción negativa corriente arriba de la secuencia de ésta proteína, está asociada con una mayor reacción inflamatoria ocular ⁽³²⁾.

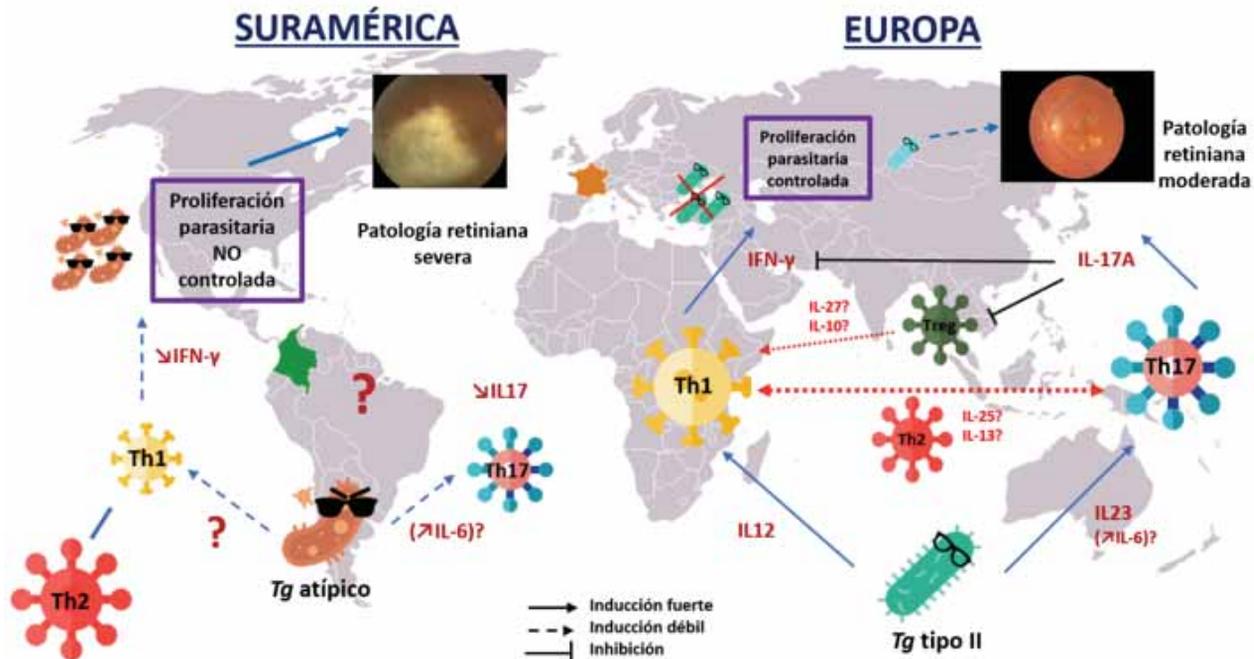
Por otro lado, se determinó la importancia del péptido 2017 de la proteína P30 de superficie del parásito en la producción del estímulo que gatilla la respuesta inmune humoral en pacientes colombianos con TO, encontrando que los anticuerpos van dirigidos hacia la porción carboxiterminal de este péptido, reiterando lo encontrado anteriormente en modelo murino ⁽³³⁾.

Factores relacionados con el huésped

La respuesta inflamatoria severa producida en el huésped, se asoció con una disminución de los niveles intraoculares de IFN- γ /IL-17 y un aumento de IL-6/IL-13⁽¹⁾. En los pacientes colombianos, el citoquinoma ocular está relacionado con las características clínicas, presentando desviación de la respuesta hacia Th2, relacionada con un compromiso ocular severo, una diferencia fundamental con los procesos inflamatorios de los pacientes europeos, quienes presentan la respuesta inflamatoria normal de tipo Th1. La IL-5 y VEGF se asociaron con un mayor número de recurrencias⁽³⁴⁾. Adicionalmente, se encontraron polimorfismos de genes de interleucinas, TNF- α , IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β and IL-10, en los pacientes con TO los cuales deben ser estudiados para entender su correlación con la gravedad de la patología^(29,35) (Figura 1).

Diferencias entre el tipo de cepas infectantes, la respuesta inmune y la presentación clínica de la TO: Suramérica vs Europa. En esta figura se ilustran las principales diferencias de la TO entre Colombia y Europa, con respecto a las características del parásito, el tipo de cepas, las características clínicas de las lesiones, la producción de citoquinas y la desviación de la respuesta inmune del huésped de acuerdo con el tipo de cepa. La respuesta inmune se desvía hacia Th2 en los pacientes colombianos, opuesto a lo observado en los pacientes europeos en los cuales la respuesta inmune es Th1.

Figura 1. Diferencias entre el tipo de cepas infectantes, la respuesta inmune y la presentación clínica de la TO: Suramérica vs Europa



Clasificación de la TO

La Toxoplasmosis adquirida (TA) es la infección primaria con seroconversión posterior al nacimiento. Actualmente, se considera que la mayor parte de los casos de TO son adquiridos en forma postnatal⁽³⁶⁾, contrario a lo que se pensaba tradicionalmente, presentando todo un reto en el diagnóstico, dado que en la mayoría de los casos la primo-infección es asintomática haciendo difícil evidenciar la infección recientemente adquirida. La confirmación de TA se realiza con la evidencia de seroconversión o demostración serológica de infección aguda con IgM y posterior positividad de anticuerpos IgG descartando anticuerpos IgM naturales⁽³⁷⁾.

En pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una de las infecciones oportunistas más frecuentes es la toxoplasmosis, siendo una causa importante de morbilidad. La toxoplasmosis cerebral y la retinocoroiditis toxoplásmica son las principales manifestaciones clínicas en estos pacientes^(17,38); la afección ocular se puede encontrar entre el 2 y el 3% de esta población, con hasta el 25% de los casos causados por infección adquirida recientemente. El 25% de estos pacientes pueden presentar compromiso oftalmológico asociado a compromiso

de sistema nervioso central y el compromiso retino corioideo suele ser atípico, presentando lesiones bilaterales múltiples de gran tamaño, generalmente sin asociación a desgarramientos retinocoroidales; en la mayoría, se evidencia adicionalmente a la retinocoroiditis clásica, envainamiento vascular, vitritis y uveítis anterior⁽²⁾.

La toxoplasmosis congénita (TC) se produce cuando durante el embarazo la madre adquiere la infección por el parásito, siendo la gravedad de la infección inversamente proporcional al momento gestacional en la cual se adquiere^(2,39). Su incidencia y tasa de transmisión es menor durante el primer trimestre, aproximadamente del 10 al 17%^(2,39), pero suele presentar secuelas y una afección clínica más severa. En el segundo trimestre el riesgo de transmisión vertical aumenta hasta el 30% (2). Si la infección es adquirida durante el tercer trimestre, la transmisión al feto ocurre entre 60 y el 65% de los casos^(2,39), siendo en estos casos la retinocoroiditis la manifestación más común, encontrándose entre el 10 al 80%, con mayoría de presentación bilateral hasta en el 85% de los pacientes, afectando la mácula en el 58%^(2,39). Hasta el 40% de los casos pueden llegar a presentar lesiones activas⁽²⁾, sin embargo, los expertos en el tema concuerdan en que la tasa de transmisión vertical disminuye notablemente

cuando la madre recibe tratamiento, como en el caso de la espiamicina durante el embarazo, sin embargo, no se han observado beneficios con tratamientos instaurados 3 semanas después de la seroconversión^(2,40)

Diagnóstico

Los métodos serológicos son la principal herramienta para confirmar infección por Tg en aquellos casos en los que hay sospecha. La positividad de anticuerpos IgG, por sí sola no confirma el diagnóstico definitivo, debido a la alta prevalencia de éstos anticuerpos en la población general, los cuales permanecen positivos en sangre durante toda la vida^(2,41).

En pacientes con toxoplasmosis ocular de adquisición reciente (3 meses a 1 año), tanto los anticuerpos IgM como los anticuerpos IgG son positivos. Después de 1 año, la IgM se negativiza y en las recurrencias no se positiviza nuevamente^(41,42).

La confirmación definitiva de la toxoplasmosis se hace demostrando la presencia del microorganismo, tanto en tejido como en fluidos corporales, por medio del cultivo *in vitro*, cultivo en peritoneo de ratón o reacción en cadena de la polimerasa (PCR), siendo la fase aguda el momento más fácil para su visualización, ya que podemos encontrar los taquizoitos en sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y leche materna identificando los parásitos por coloración con Giemsa. En la fase crónica se utiliza hematoxilina y eosina, ácido Peryódico de Shift y coloración con plata para visualizar los quistes, que en ocasiones pueden captar estas coloraciones⁽²⁾. Sin embargo, las técnicas de cultivo no son utilizadas con frecuencia, debido a la dificultad o inviabilidad de la toma de muestras del tejido ocular en donde se alojan los quistes tisulares. Por esta razón la PCR es el método más utilizado para confirmar la infección por Tg en pacientes en los cuales exista duda diagnóstica por presentar cuadros clínicos atípicos, teniendo en cuenta que un PCR negativo no descarta la infección.⁽³⁶⁾

La determinación de inmunoglobulinas diferentes a la IgG, como IgM, IgA o IgE, es útil para distinguir una toxoplasmosis ocular adquirida congénitamente de la toxoplasmosis ocular recientemente adquirida, aunque existen casos reportados de reinfección que presentan IgM e IgA y en ocasiones también IgE positivas.⁽⁴²⁾ Basándose en la hipótesis de que las formas adquiridas con reactivaciones tardías son las más comunes, se

puede concluir que los hallazgos serológicos serán, en su mayoría, de inmunoglobulinas M (IgM) negativas y valores positivos variables de IgG⁽⁴³⁾. Otras pruebas de laboratorio, actualmente muy raramente utilizadas para el diagnóstico de infección por Tg son el Dye Test de Sabin-Feldman, la hemoaglutinación, el test de fijación del complemento, la inmunofluorescencia indirecta (IFI) para anticuerpos IgG o IgM. En la actualidad, el método más utilizado para el diagnóstico es ELISA⁽²⁾.

Evolución de la lesión

En TO las lesiones iniciales clásicamente empiezan en las capas superficiales de la retina, progresando hasta comprometer toda su profundidad y alcanzar la coroides, llegando en ocasiones a comprometer el vítreo y muy raramente la esclera⁽²⁾. Al fondo de ojo, se puede observar una lesión con exudado amarillento o grisáceo, circundada por un borde con edema retiniano debido a la afección de las capas internas de la retina^(2,36). Su localización en la mayoría de las ocasiones es en el polo posterior del ojo y puede variar en tamaño desde fracciones de diámetros de disco hasta comprometer cuadrantes de la retina, dependiendo del tratamiento instaurado y del estado inmunológico del paciente⁽²⁾. Generalmente, se presenta como retino coroiditis necrotizante unifocal, frecuentemente adyacente a una cicatriz retinocoroidea inactiva, con un grado variable de vitreitis^(5,39). Sin embargo, puede manifestarse como retinocoroiditis necrotizante bilateral, multifocal o difusa con manifestaciones atípicas en pacientes inmunocomprometidos⁽²⁾. El compromiso vascular se ha descrito tanto en la vecindad de la lesión como en porciones más periféricas, típicamente encontrándose revestimiento difuso o segmentado de los vasos, principalmente venosos, dado por depósitos de anticuerpos en las paredes de estos⁽²⁾. Al afectar los vasos a nivel arterial se da la arteriolitis Kjerieleis, la cual se caracteriza por la presencia de exudados en la pared vascular, sin fuga ni oclusión evidenciada en la angiografía fluoresceínica.⁽⁴⁾

Las lesiones retinocoroideas, con el pasar de los días delimitan mejor sus bordes, la vitreitis disminuye y el centro de la lesión se eleva presentando una decoloración blanco grisácea o café, posteriormente pigmentándose los márgenes de la lesión completamente y cediendo su actividad desarrollándose la cicatriz⁽²⁾. Las alteraciones vítreas, vasculares (periflebitis) e iridias acompañantes se

deben a una reacción inmunológica. La coriorretinitis toxoplásmica ha sido encontrada como la causa más frecuente de uveítis posterior⁽⁴⁾. En algunos casos, puede encontrarse compromiso de la cámara anterior tanto granulomatosa como no granulomatosa, observándose precipitados queráticos en grasa de carnero, sinequias posteriores, fibrina, nódulos de Koeppe y de Busacca, lo cual ha sido asociado a posible reactividad e inflamación del segmento posterior, y a una reacción de hipersensibilidad hacia los antígenos toxoplásmicos, ya que no se han encontrado Tg vivos en humor acuoso; el edema corneal puede presentarse debido a la disfunción endotelial causada por la inflamación⁽²⁾.

Terapéutica

La forma en la que se entiende la fisiopatología de la TO, y cómo el uso de las terapias antibióticas y quirúrgicas afecta el desenlace de la enfermedad, es limitada hasta el momento. Las distintas cepas de Tg, la virulencia, la resistencia que pueden presentar frente a las distintas terapias, la dificultad presentada a la hora de diagnosticar de manera certera antes de la presentación del daño y la manera en que estos factores afectan al huésped, hace difícil determinar el esquema terapéutico óptimo para esta patología^(44,45).

Cuando se piensa en un tratamiento ideal para la TO, debe considerarse un medicamento capaz de atravesar las paredes del quiste, que tenga efecto paracida tanto en los bradizoitos como en los taquizoitos y que presente pocos efectos adversos. Infortunadamente, ninguno de los tratamientos disponibles cumple con todos los criterios antes expuestos, y ninguno ha demostrado reducir significativamente la incidencia y las recurrencias, por lo cual existe aún controversia sobre su efectividad^(2,46,47). Se ha reportado que el tratamiento a corto plazo no presenta eficacia frente a la disminución de las recurrencias⁽⁴⁸⁾, aunque el tratamiento con mayor duración demostró disminuir la tasa de recurrencias de pacientes con TOA⁽⁴⁹⁾. Esto puede deberse a que los tratamientos disponibles afectan al parásito en su forma de taquizoito, disminuyendo la posibilidad de infectar nuevas células retinianas durante la fase activa de la enfermedad⁽⁴⁴⁾.

Los criterios utilizados para iniciar el tratamiento de TO deben tener en cuenta el estado del paciente y las características de las lesiones encontradas durante el examen clínico como son su tamaño, ubicación,

actividad, compromiso inflamatorio o deterioro de estructuras adyacentes y compromiso visual. Así mismo, se debe contemplar el estado inmunológico, la virulencia de las cepas, el momento en el cual se adquiere la infección y su duración⁽⁴⁴⁾.

Con relación al examen oftalmológico, el tratamiento será instaurado según los hallazgos clínicos. Si se trata de una lesión activa que afecta o que se encuentra en la cercanía del nervio óptico entre 2 diámetros de disco, lesión activa en arcadas temporales, lesión activa que afecte algún vaso retiniano de gran tamaño o que haya resultado en hemorragia, lesión activa con reacción inflamatoria severa asociada a turbidez vítrea, lesiones activas extensas o múltiples con compromiso de agudeza visual relacionado con pérdida de al menos dos líneas de visión, inflamación intraocular, toxoplasmosis congénita en el primer año de vida y cualquier tipo de lesión en paciente inmunocomprometido, el inicio del tratamiento y seguimiento cercano son mandatorios⁽²⁾.

Igualmente, en el caso de la presencia de lesión o lesiones activas o en su defecto presencia de inflamación persistente por más de un mes, se recomienda que estas sean tratadas en su totalidad, por su posible asociación con disminución de la agudeza visual por su potencial de generar edema macular y tracción macular, además de la posibilidad que las lesiones activas liberen taquizoitos los cuales pueden viajar a otras partes de la retina depositándose y causando mayor daño^(50,51).

El tratamiento farmacológico debe ser realizado desde los estadios más tempranos de la infección y se debe tener en cuenta la procedencia del paciente a tratar, ya que se han encontrado cepas más virulentas procedentes de Suramérica, las cuales incrementan el riesgo de lesiones oculares en la población infantil con TC hasta 5 veces por encima de la población europea⁽⁴⁸⁾.

Una condición especial a tener en cuenta, es la paciente embarazada con presencia de altos niveles de anticuerpos para Tg o con presencia de lesiones retinocoroideas activas, debido al potencial efecto teratogénico que presentan algunos de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la TO. No es usual que lesiones activas recurrentes en la madre afecten al feto, si se trata de una TO antigua reactivada durante el embarazo. Sin embargo, en caso de existir riesgo de afección visual en la madre como

consecuencia de TO activa, ésta debe ser tratada con medicaciones no teratogénicas^(40,52). Por lo anterior, en el tratamiento farmacológico se recomienda el uso de espiramicina antes de las 18 semanas de gestación, la cual ha demostrado ser segura para el feto, a diferencia de la pirimetamina/sulfadiazina.^(40,53)

La espiramicina también resulta tener una buena interacción en cuanto a la prevención del desarrollo de lesiones retinocoroideas en el feto, como lo demostrado en un estudio de cohorte en Colombia, en el cual de 23 mujeres embarazadas con diagnóstico de toxoplasmosis, de las cuales 15 fueron tratadas con el medicamento vs 8 sin tratamiento, resultando en 1 recién nacido con TO del grupo de pacientes tratadas, mientras 8 recién nacidos desarrollaron TO en el grupo de madres no tratadas, mostrando un factor protector asociado a la terapia (54). Por otra parte, para el manejo de lesiones retinocoroideas activas de la paciente gestante, se ha propuesto también la combinación de clindamicina asociada a dexametazona intravítrea como opción terapéutica que evita efectos dañinos para el desarrollo fetal.⁽⁵²⁾

En el caso del paciente adulto, las lesiones inactivas no deben ser tratadas. Por el contrario, en el caso de la TO activa, está indicado el tratamiento con el fin de disminuir el daño retiniano y el nervio óptico⁽⁵⁵⁾. El manejo regular se hace por medio de inhibidores de dihidrofolato, sulfonamidas y esteroides⁽⁴⁴⁾, regularmente por un periodo de entre 4 y 8 semanas dependiendo en la severidad de la infección o hasta cuando la inflamación esté controlada.^(2,44)

El esquema terapéutico más frecuente es la terapia clásica, la cual consiste en pirimetamina/sulfadiazina, en una dosis inicial de pirimetamina de 75-100 mg al día por 2 días, seguida de 25-50 mg al día, asociada a sulfadiazina de 2-4 gr al día por 2 días seguida de 500mg a 1 gr cada 6 horas y 5 mg de ácido fólico diario por un total de 4 a 8 semanas. La prednisolona oral se inicia desde el tercer día de tratamiento a dosis de 1 mg/kg/día con una duración de 2 a 6 semanas. Los efectos del tratamiento se pueden observar de 4 a 6 semanas posterior al inicio.⁽⁴⁴⁾

Siendo la terapia clásica el tratamiento mayormente utilizado, este aún presenta riesgo para el paciente debido a la probable toxicidad que afecta el conteo de células sanguíneas y de plaquetas. Por lo cual, es altamente recomendable el seguimiento con

hemograma, además del uso del ácido fólico para prevenir la leucopenia y la trombocitopenia. Asimismo, la sulfadiazina puede causar reacciones alérgicas, que van desde leves hasta severas, pudiendo incluso comprometer la vida del paciente como en el caso del Síndrome de Steven- Johnson.⁽⁴⁴⁾

Existen ciertos manejos alternativos que han demostrado buenos resultados, entre éstos se encuentran el uso de trimetoprim/sufametoxazol a dosis de 80 mg/400 mg cada 12 horas, asociado a 1mg/kg día de prednisolona, la cual se debe iniciar 3 días después del inicio del antibiótico. Este tratamiento ha demostrado ser muy similar en eficacia con respecto a la terapia clásica en ciertos estudios clínicos aleatorizados^(44,52). También se encuentra como opción de tratamiento, la terapia farmacológica cuádruple, la cual es similar a la terapia clásica, agregando clindamicina a dosis de 300 mg cada 6 horas. La clindamicina como monoterapia o asociada a espiramicina, minociclina, azitromicina, atrovacuona y claritromicina también ha demostrado buenos resultados en el manejo de las lesiones. Sin embargo, estos medicamentos tienden a ser difíciles de conseguir en algunos países y la mayoría no viene en presentación de jarabe, lo cual limita el tratamiento en pacientes pediátricos; la terapia con láser y crioterapia ha sido reportada como coadyuvante en el tratamiento.⁽⁴⁴⁾

El tratamiento intravítreo es eficaz como segunda línea, y tiene la ventaja de presentar menor toxicidad y efectos adversos, al ser una terapia local. La clindamicina y dexametazona aplicados directamente dentro del globo ocular han demostrado una alta penetrancia celular y buen manejo de la infección por Tg. En pacientes con reciente infección de toxoplasmosis, con IgM elevada se recomienda el manejo sistémico sobre el intravítreo.^(44,52)

Se han iniciado investigaciones en la búsqueda de péptidos candidatos vacunales para el futuro desarrollo de vacunas tanto preventivas como terapéuticas, evidenciando el papel del péptido 2017 de la proteína P30 y la necesidad de modulación de la desviación de la respuesta de Th2 a Th1.⁽³³⁾

Terapia profiláctica

Se denomina terapia profiláctica al tratamiento secundario administrado con el propósito de disminuir o evitar recaídas en pacientes con TO.

Se ha reportado que el uso intermitente de trimetoprim 160 mg/sulfametoxazol 800mg (cada 2-3 días) luego de una lesión activa de TO reduce significativamente el riesgo de recurrencias, por lo menos por 1 año. Los efectos secundarios hematológicos, gastrointestinales y dermatológicos, deben ser monitoreados.

Por lo tanto, el tiempo necesario durante el cual es más apropiado dar profilaxis, parece ser por lo menos el primer año, posiblemente los 2 primeros años, después de sufrir una recurrencia⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. Se debe considerar discutir con el paciente la administración de terapia antibiótica profiláctica en los siguientes casos: 1) Durante el primer año después de presentar una lesión activa, especialmente en caso de una lesión primaria de TO. 2) En pacientes ancianos, especialmente si presentan infección primaria con Tg en edad avanzada^(59,60).

Tratamiento quirúrgico

La fotocoagulación laser, puede destruir quistes y taquizoitos y de esta manera inhibir la diseminación de la infección; sin embargo, ha demostrado tener una efectividad limitada en el tratamiento de TO. Se considera su uso especialmente en recurrencia de TO en pacientes embarazadas, intolerancia a medicamentos y las formaciones de membranas neo vasculares en la retina. Entre las complicaciones por éste procedimiento podemos encontrar hemorragia vítrea, desarrollo de membrana epirretiniana y membrana neo vascular coroidea^(2,61).

La vitrectomía vía pars plana resulta útil para la extracción de opacidades vítreas, así como para disminuir el riesgo de tracción vitreoretiniana y de desprendimiento de retina. Esta técnica también ha demostrado ser útil para la remoción de proteínas y células inflamatorias^(2,62).

CONCLUSIÓN

La TO es un problema de salud pública en Colombia, afectando a una importante proporción de la población. Esta patología merece atención no solo en lo relacionado con promoción y prevención, sino también en el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno y adecuado, para evitar secuelas irreversibles que llevan a un deterioro en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Teniendo en cuenta

la severidad de la enfermedad, relacionada con su morbilidad e impacto en la calidad de vida de los afectados, los aportes investigativos que Colombia ha realizado en la última década en el campo de la TO, han sido de importancia mundial, permitiendo conocer más acerca del tipo de cepas parasitarias infectantes, la epidemiología, la presentación clínica, la respuesta inmune, el diagnóstico y el tratamiento.

REFERENCIAS

1. De-La-Torre A, Sauer A, Pfaff AW, Bourcier T, Brunet J, Speeg-Schatz C, et al. Severe South American ocular toxoplasmosis is associated with decreased Ifn- γ /Il-17a and increased Il-6/Il-13 intraocular levels. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(11):e2541.
2. Foster CS, Vitale AT. *Diagnosis & Treatment of Uveitis*. JP Medical Ltd; 2013.
3. Pino LE, Salinas JE, López MC. Descripción de un brote epidémico de toxoplasmosis aguda en pacientes inmunocompetentes miembros de las fuerzas militares de Colombia durante operaciones de selva. *Infectio*. 2009;13(2):83-91.
4. De-la-Torre A, López-Castillo C, Gomez-Marin J. Incidence and clinical characteristics in a Colombian cohort of ocular toxoplasmosis. *Eye*. 2009;23(5):1090.
5. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(6):973-88.
6. Arevalo JF, Belfort Jr R, Muccioli C, Espinoza JV. Ocular toxoplasmosis in the developing world. *Int Ophthalmol Clin*. 2010;50(2):57-69.
7. De-La-Torre A, González-López G, Montoya-Gutiérrez JM, Marín-Arango V, Gómez-Marín JE. Quality of life assessment in ocular toxoplasmosis in a Colombian population. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19(4):262-6.
8. Zuluaga C, Sierra MV, Asprilla E. Causas de ceguera infantil en Cali, Colombia. *Colomb Médica*. 2005;36(4):235-8.
9. Alvarez C, De-La-Torre A, Vargas M, Herrera C, Uribe-Huertas LD, Lora F, et al. Striking divergence in *Toxoplasma* ROP16 nucleotide sequences from human and meat samples. *J Infect Dis*. 2014;211(12):2006-13.
10. Triviño-Valencia J, Lora F, Zuluaga JD, Gomez-Marin JE. Detection by PCR of pathogenic protozoa in raw and drinkable water samples in Colombia. *Parasitol Res*. 2016;115(5):1789-97.
11. Hernandez-Cortazar IB, Acosta-Viana KY, Guzman-Marin E, Ortega-Pacheco A, Segura-Correa JC, Jimenez-Coello M. Presence of *Toxoplasma gondii* in Drinking Water from an Endemic Region in Southern Mexico. *Foodborne Pathog Dis*. 2017;14(5):288-92.
12. Guo M, Dubey JP, Hill D, Buchanan RL, Gamble HR, Jones JL, et al. Prevalence and risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in meat animals and meat products destined for human consumption. *J Food Prot*. 2015;78(2):457-76.
13. Lora F, Aricapa HJ, Pérez JE, Arias LE, Idarraga SE, Mier D, et al. Detección de *Toxoplasma gondii* en carnes de consumo

- humano por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tres ciudades del eje cafetero. *Infectio*. 2011;11(3).
14. Gómez-Marín JE, de-la-Torre A, Angel-Muller E, Rubio J, Arenas J, Osorio E, et al. First Colombian multicentric newborn screening for congenital toxoplasmosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5):e1195.
 15. de-la-Torre A, González G, Díaz-Ramírez J, Gómez-Marín JE. Screening by ophthalmoscopy for *Toxoplasma retinochoroiditis* in Colombia. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(2):354-6.
 16. Juliao O, Corredor A, Moreno G. *Toxoplasmosis en Colombia*. Estudio Nacional de Salud. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1988. *Eval Trat Toxoplasmosis Gestacional En Una Cohorte Colomb Infect*. 2005;9:16-23.
 17. Cañón-Franco WA, López-Orozco N, Gómez-Marín JE, Dubey JP. An overview of seventy years of research (1944–2014) on toxoplasmosis in Colombia, South America. *Parasit Vectors*. 2014;7(1):427.
 18. Gilbert R, Dunn D, Lightman S, Murray P, Pavesio C, Gormley P, et al. Incidence of symptomatic toxoplasma eye disease: aetiology and public health implications. *Epidemiol Infect*. 1999;123(2):283-9.
 19. de Paula CHT, Vasconcelos GC, Nehemy MB, Granet D. Causes of visual impairment in children seen at a university-based hospital low vision service in Brazil. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus JAAPOS*. 2015;19(3):252-6.
 20. De-la-Torre A, López-Castillo CA, Rueda JC, Mantilla RD, Gómez-Marín JE, Anaya J. Clinical patterns of uveitis in two ophthalmology centres in Bogota, Colombia. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37(5):458-66.
 21. Rathinam S, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55(3):173.
 22. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Keller J, Molins B, Espinosa G, et al. Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2015;93(6):561-7.
 23. Gómez-Marín JE, de-la-Torre A, Barrios P, Cardona N, Álvarez C, Herrera C. Toxoplasmosis in military personnel involved in jungle operations. *Acta Trop*. 2012;122(1):46-51.
 24. Delair E, Latkany P, Noble AG, Rabiah P, McLeod R, Brézina A. Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19(2):91-102.
 25. Rudzinski M, Meyer A, Khoury M, Couto C. Is reactivation of toxoplasmic retinochoroiditis associated to increased annual rainfall? *Parasite*. 2013;20.
 26. Talabani H, Mergely T, Yera H, Delair E, Brezin A, Langsley G, et al. Factors of occurrence of ocular toxoplasmosis. A review. *Parasite*. 2010;17(3):177-82.
 27. Gomez-Marín J. Positive benefit of postnatal treatment in congenital toxoplasmosis. *Arch Dis Child*. 2007;92(1):88-9.
 28. Lonngi M, Aguilar MC, Ríos HA, Aristizábal-Duque CH, Rodríguez FJ, de-la-Torre A. Pediatric uveitis: experience in Colombia. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(4):410-4.
 29. Pfaff AW, de-la-Torre A, Rochet E, Brunet J, Sabou M, Sauer A, et al. New clinical and experimental insights into Old World and neotropical ocular toxoplasmosis. *Int J Parasitol*. 2014;44(2):99-107.
 30. de-la-Torre A, Rios-Cadavid A, Cardozo-García C, Gomez-Marín J. Frequency and factors associated with recurrences of ocular toxoplasmosis in a referral centre in Colombia. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1001-4.
 31. Bertranpetit E, Jombart T, Paradis E, Pena H, Dubey J, Su C, et al. Phylogeography of *Toxoplasma gondii* points to a South American origin. *Infect Genet Evol*. 2017;48:150-5.
 32. Sánchez V, De-la-Torre A, Gómez-Marín JE. Characterization of ROP18 alleles in human toxoplasmosis. *Parasitol Int*. 2014;63(2):463-9.
 33. Cardona N, de-la-Torre A, Siachoque H, Patarroyo MA, Gomez-Marín JE. *Toxoplasma gondii*: P30 peptides recognition pattern in human toxoplasmosis. *Exp Parasitol*. 2009;123(2):199-202.
 34. De-la-Torre A, Pfaff AW, Grigg ME, Villard O, Candolfi E, Gomez-Marín JE. Ocular cytokinome is linked to clinical characteristics in ocular toxoplasmosis. *Cytokine*. 2014;68(1):23-31.
 35. Naranjo-Galvis C, de-la-Torre A, Mantilla-Muriel L, Beltrán-Angarita L, Elcoroaristizabal-Martín X, McLeod R, et al. Genetic Polymorphisms in Cytokine Genes in Colombian Patients with Ocular Toxoplasmosis. *Infect Immun*. 2018;86(4):e00597-17.
 36. Park Y-H, Nam H-W. Clinical features and treatment of ocular toxoplasmosis. *Korean J Parasitol*. 2013;51(4):393.
 37. Lopez-Castillo C, De-la-Torre A. Definition of acquired toxoplasmosis infection: when is it congenital or acquired? *Arch Soc Esp Oftalmol Engl Ed*. 2011;86(7):224-5.
 38. Xavier GA, Cademartori BG, Cunha Filho NA da, Farias NA da R. Evaluation of seroepidemiological toxoplasmosis in HIV/AIDS patients in the south of Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2013;55(1):25-30.
 39. Dodds EM. Toxoplasmosis ocular. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003;78(10):531-41.
 40. Gómez JE. Guía de práctica clínica para toxoplasmosis durante el embarazo y toxoplasmosis congénita en Colombia: Clinical practice guidelines for toxoplasmosis during pregnancy and congenital toxoplasmosis in Colombia. *Infectio*. 2007;11(3):129-41.
 41. Silveira C. A maior Epidemia do mundo. *Toxoplasmose Dúvidas E Controv 1st Ed Erechim Edifapes*. 2002;79-82.
 42. Toledo González Y, Soto García M, Chiang Rodríguez C, Rúa Martínez R, Estévez Miranda Y, Santana Alas ER. Toxoplasmosis ocular. *Rev Cuba Oftalmol*. 2010;23:812-26.
 43. Johnson MW, Greven CM, Jaffe GJ, Sudhakar H, Vine AK. Atypical, severe toxoplasmic retinochoroiditis in elderly patients. *Ophthalmology*. 1997;104(1):48-57.
 44. De-La-Torre A, Stanford M, Curi A, Jaffe GJ, Gomez-Marín JE. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19(5):314-20.
 45. Garweg JG, Candolfi E. Immunopathology in ocular toxoplasmosis: facts and clues. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(2):211-20.
 46. Stanford M, Gilbert R. Treating ocular toxoplasmosis: current evidence. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(2):312-5.
 47. Pradhan E, Bhandari S, Gilbert RE, Stanford M. Antibiotics versus no treatment for toxoplasma retinochoroiditis. *Cochrane Libr*. 2016;
 48. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LM, Tan HK, Wallon M, et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis

- in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(8):e277.
49. Rothova A, Meenken C, Buitenhuis H, Brinkman C, Baarsma G, Boen-Tan T, et al. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 1993;115(4):517-23.
 50. Soheilian M, Sadoughi M-M, Ghajarnia M, Dehghan MH, Yazdani S, Behboudi H, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2005;112(11):1876-82.
 51. Oréfice F. *Uveíte Clínica e Cirúrgica texto e atlas. 2ª edição*. Ed Cult Médica. 2005;703-4.
 52. Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, Sadoughi MM, Dehghan MH, Shahghadami R, et al. Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2011;118(1):134-41.
 53. Zuluaga LM, Hernández JC, Castaño CF, Donado JH. Effect of antenatal spiramycin treatment on the frequency of retinochoroiditis due to congenital toxoplasmosis in a Colombian cohort. *Biomédica*. 2017;37:86-91.
 54. Sauer A, de la Torre A, Gomez-Marin J, Bourcier T, Garweg J, Speeg-Schatz C, et al. Prevention of retinochoroiditis in congenital toxoplasmosis: Europe versus South America. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):601-3.
 55. Holland GN, Lewis KG. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis1, 2. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(1):102-14.
 56. Silveira C, Belfort R, Muccioli C, Holland GN, Victora CG, Horta BL, et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(1):41-6.
 57. Kopec R, Caro GD, Chapnick E, Ghitan M, Saffra N. Prophylaxis for ocular toxoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2003;37(10):e147-8.
 58. Silveira C, Muccioli C, Nussenblatt R, Belfort Jr R. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis: 10 years of follow-up. 2015;
 59. Reich M, Ruppenstein M, Becker MD, Mackensen F. Time patterns of recurrences and factors predisposing for a higher risk of recurrence of ocular toxoplasmosis. *Retina*. 2015;35(4):809-19.
 60. Reich M, Becker MD, Mackensen F. Influence of drug therapy on the risk of recurrence of ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(2):195-9.
 61. Ghartey KN, Brockhurst RJ. Photocoagulation of active toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 1980;89(6):858-64.
 62. Adan A, Giralt J, Alvarez G, Alforja S, Bures-Jeslstrup A, Casaroli-Marano RP, et al. Pars plana vitrectomy for vitreoretinal complications of ocular toxoplasmosis. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(6):1039.