

ARTÍCULO DE REVISIÓN

TOXOPLASMOSIS EN *Felis catus*: ETIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA Y ENFERMEDAD

TOXOPLASMOSIS IN *FELIS CATUS*: ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND DISEASE

Raiden Grandía G.^{1,3}, Ángel Entrena G.¹, Jeddú Cruz H.²

RESUMEN

Toxoplasma gondii es el agente causal de la toxoplasmosis, zoonosis reemergente y cosmopolita, que afecta a hospederos intermediarios y definitivos. El gato doméstico es el hospedero definitivo más cercano al ser humano que desarrolla la forma sexuada del parásito y es el productor de ooquistes, de allí que su presencia es esencial en el ciclo biológico de *T. gondii*. Las investigaciones en el gato a nivel mundial son escasas debido principalmente a la complejidad en la toma de muestra; sin embargo, se dispone de conocimientos sobre la taxonomía, morfología, ciclo biológico y biología molecular, así como, sobre la distribución geográfica, sus hospederos, la resistencia al ambiente, las vías de transmisión, fuentes de contaminación y factores de riesgo asociados con la infección dentro de esta especie y hacia otras vulnerables. Además, se han realizado trabajos para comprender la patogenia, manifestaciones clínicas, lesiones anatomopatológicas, inmunidad, diagnóstico y control de este agente biológico.

Palabras clave: toxoplasmosis, *Felis catus*, gato doméstico

ABSTRACT

Toxoplasma gondii is the causal agent of toxoplasmosis, a re-emerging and cosmopolitan zoonosis, affecting intermediate and definitive hosts. The domestic cat is the definitive host closer to the human that develops the sexual form of the parasite and it is the producer of oocysts. For this, its presence in the environment is essential in the biologic cycle of *T. gondii*. Research in cats worldwide is limited principally due by the complexity in the sampling; however, those studies have developed knowledge about taxonomy, morphology, biologic cycle and molecular biology, as well as its geographic

¹ Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio, CENPALAB, ² Instituto Nacional de Endocrinología, INEN, La Habana, Cuba

³ E-mail: raiden@cenpalab.inf.cu

distribution, hosts, resistance to environment, transmission patterns, contamination sources and risk factors associated to infection in this species and in other vulnerable species. Besides, studies have been conducted for the understanding of the pathogeny, clinical signs, anatomo-pathological lesions, immunity, diagnosis, and control of this biologic agent.

Key words: toxoplasmosis, *Felis catus*, domestic cat

Introducción

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) fue descrito por primera vez por Nicolle y Manceaux, quienes en 1908 aislaron este protozoo de células mononucleares del bazo e hígado de un roedor africano (*Ctenodactylus gundi*) (Dubey, 2010a). En un principio fue considerado como una especie de *Leishmania*, pero un año después, tras mayores estudios, se concluyó que se trataba de una nueva especie y la denominaron *T. gondii* por su forma arqueada (del griego toxon = arcos) y por el nombre vulgar del roedor en el que fue hallado, el gondi (Nicolle y Manceaux, 1908). En paralelo, Splendore descubre el mismo parásito en un conejo de laboratorio en São Paulo, Brasil, considerándolo como un parásito intracelular obligado (Dubey, 2010a).

Este protozoo parasita a numerosas especies acuáticas y terrestres, fundamentalmente a mamíferos y aves; sin embargo, los felinos son los únicos hospederos de la forma sexuada del parásito y productores de ooquistes, por lo que su presencia es esencial en su ciclo biológico (Montoya y Remington, 2004; Jones y Dubey, 2010).

T. gondii es el agente causal de la toxoplasmosis, zoonosis reemergente y cosmopolita, que cursa generalmente asintomática, con síntomas muy sutiles comunes a otras afecciones. Es de transmisión horizontal y vertical, y aunque la segunda es menos frecuente, puede causar abortos o alteraciones en el feto si la primoinfección ocurre durante la gestación. La seroprevalencia está relacionada, entre otros factores, con las condiciones de vida, higiene y hábitos

alimentarios. La población humana adulta presenta entre el 20 y el 70% de evidencia serológica por infección previa con el parásito (títulos altos de anticuerpos IgG), estimándose en más de un billón de individuos afectados a nivel mundial (Dubey, 2010a).

Esta revisión bibliográfica sobre *T. gondii* aborda la morfología, ciclo biológico, transmisión, diferenciación genética de las cepas, inmunidad, diagnóstico, tratamiento, control y estrategias de vacunación (Dubey, 2008).

Clasificación Taxonómica

La clasificación inicial del género *Toxoplasma* se basó en el tipo de hospedero. Así se tuvo nueve especies: *T. alencari*, *T. bahiensis*, *T. brumpti*, *T. colubri*, *T. gondii*, *T. hammondi*, *T. pardalis*, *T. ranae* y *T. serpai*. Luego, en los años 30 se observó que los ciclos biológicos y las características inmunológicas de todas estas especies eran idénticos, por lo que se les agrupó bajo una misma especie: *T. gondii* (Gómez, 2004). *T. gondii* se incluye dentro del Phylum Apicomplexa, Clase Sporozoa, Subclase Coccidia, Orden Eucoccidida, Suborden Eimeriina, Familia Sarcocystidae y Subfamilia Toxoplasmatinae (Petersen y Dubey, 2001).

Morfología

Existen tres estadios infecciosos de *T. gondii* para todos los hospederos: esporozoítos (en ooquistes esporulados como forma resistente al medio ambiente), taquizoítos (individualmente o en grupos y con multiplicación rápida) y bradizoítos (en quis-

tes tisulares y con multiplicación lenta) (Dubey y Lappin, 1998).

Ooquiste y esporozoíto

Los ooquistes sin esporular son subsféricos a esféricos y miden de 10 a 12 μm de diámetro, mientras que los esporulados son subsféricos a elipsoidales y miden de 11 a 13 μm de diámetro. Cada ooquiste esporulado contiene dos esporoquistes elipsoidales de 6 a 8 μm y cada uno de estos contiene cuatro esporozoítos en su interior. Los esporozoítos miden 2 x 6-8 μm con un núcleo subterminal y presentan abundantes micronemas, roptrias, gránulos de amilopectina y lípidos. El número de lípidos es superior al presente en los taquizoítos y bradizoítos (Jones y Dubey, 2010).

Taquizoíto

Miden aproximadamente 2 x 6 μm y tienen forma de media luna, con un extremo anterior conoidal y un extremo posterior redondeado. En su estructura contienen diversas organelas como mitocondrias, complejo de Golgi, ribosomas, roptrias, retículo endoplasmático rugoso y liso, cuerpos de inclusión, película protectora, microtúbulos subpeliculares, anillos apicales, anillos polares, conoide, micronemas, microporo, gránulos densos, gránulos de amilopectina (a veces ausentes) y apicoplasto. El núcleo está situado hacia el área central de la célula y contiene agregados de cromatina y un nucleolo central (Dubey, 2010a).

Bradizoíto

Se encuentran dentro de los quistes tisulares de diverso tamaño. Los quistes pequeños (jóvenes) miden 5 μm de diámetro y contienen sólo dos bradizoítos, y los quistes grandes (viejos) contienen cientos de organismos en su interior. Los quistes tisulares en cerebro son esferoidales, de hasta 70 μm de diámetro, mientras que los intramusculares son elongados y de hasta 100 μm de largo. La pared elástica y delgada encierra cientos

de bradizoítos con forma de media luna, cada uno de aproximadamente 7 x 1.5 μm de tamaño (Jones y Dubey, 2010). La estructura del bradizoíto difiere levemente del taquizoíto; sin embargo, a diferencia del esporozoíto y del taquizoíto, este carece de lípidos y el número de roptrias y gránulos densos es inferior, mientras que el número de micronemas y gránulos de amilopectina es superior. Los bradizoítos son más delgados, tienen un núcleo posterior y son menos susceptibles a la destrucción por enzimas proteolíticas (Dubey, 2010a).

Ciclo Biológico

El ciclo biológico comprende tres fases: la enteroepitelial (en hospederos definitivos), la extraintestinal (en hospederos intermedios y definitivos) y la esporogónica, que ocurre en el medio ambiente (Dubey, 2010a).

Después de la ingestión de ooquistes o quistes tisulares por los hospederos definitivos, la pared de estos es disuelta por las enzimas proteolíticas durante la digestión. Los esporozoítos y bradizoítos son liberados y penetran el epitelio intestinal, donde desarrollan numerosas generaciones en los cinco tipos o estadios asexuales de la fase enteroepitelial (A, B, C, D y E). El ciclo sexual (gametogonia) se inicia dos días después de la ingestión de los quistes y los merozoítos inician la formación de los gametos de 3 a 15 días de la infección. Los microgametos masculinos penetran los macrogametos femeninos para formar los cigotos, los que más tarde se transforman en ooquistes y salen al lumen intestinal y al ambiente con las heces del felino (Dubey, 2006; 2010a).

En la fase extraintestinal, tanto de hospederos definitivos como intermedios, estas formas infectivas llegan simultáneamente a la lámina propia del intestino, multiplicándose en el endotelio vascular, fibroblastos, células mononucleares y leucocitos segmentados, y como resultado se forman los taquizoítos, y a partir de estos los bradizoítos. Estos últimos permanecen dentro de quistes

tisulares en diferentes órganos, estableciéndose la fase crónica de la enfermedad (Dubey, 2006; 2010a). Para algunos autores, los taquizoítos ingeridos por vía oral pueden morir debido a su baja resistencia al jugo gástrico; sin embargo, es probable que algunos de ellos penetren en la mucosa bucofaríngea y desencadenen las fases mencionadas anteriormente (Dubey, 2005).

En la fase esporogónica, los ooquistes no esporulados, bajo condiciones adecuadas, se transforman en ooquistes esporulados entre 1 a 5 días, formándose cuatro esporozoítos a partir de los dos presentes inicialmente, convirtiéndose en un estadio totalmente infeccioso (Dubey, 2010a).

Biología Molecular

T. gondii es un parásito inusual debido a su amplia gama de hospederos y por ser una sola especie en el género. Antes del desarrollo de marcadores genéticos se realizaron numerosos estudios en ratones para agrupar los aislados de *T. gondii* según su patogenicidad. Durante los años 80 y 90 se desarrollaron métodos para el reconocimiento de las diferencias genéticas entre los aislados de *T. gondii* procedentes de humanos y animales (Darde *et al.*, 2007), clasificándolos en tres linajes o tipos genéticos (I, II, III), donde los aislados del tipo I pueden ser 100% letales para ratones, independientemente de la dosis, mientras que los tipos II y III son generalmente avirulentos para esta especie (Pena *et al.*, 2006).

El genoma de *T. gondii* es haploide con un total de 14 cromosomas, compuesto por 7793 genes y 63 495 144 pares de bases (Khan *et al.*, 2007).

Distribución Geográfica

Recientemente, científicos norteamericanos analizaron muestras de ADN de *T. gondii* encontradas alrededor del mundo, concluyendo que todas las cepas son descendientes de un antepasado común que existió

hace 10 millones de años y que 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 cuatro grupos antiguos fue redistribuida entre 11 grupos de *T. gondii*, los que a su vez dieron origen a las 46 cepas conocidas en la actualidad (Rosenthal, 2008).

La infección por *T. gondii* en el ser humano y en los animales se encuentra ampliamente distribuida (Dubey, 2010a). Se estima que el 60% de la población humana mundial presenta títulos de anticuerpos contra *T. gondii* (Pappas *et al.*, 2009). En Estados Unidos y Gran Bretaña se estima una seroprevalencia entre 16 y 40% y en Europa y Latinoamérica entre 50 a 80% (Barriga, 1997). En Cuba se encontró una prevalencia de 25 a 30% en los años 70, mientras que en la actualidad oscila entre 50 a 75%, de acuerdo al área geográfica, inmunodiagnóstico empleado y edad (Entrena, 2011).

Se han realizado diversos estudios de seroprevalencia de *T. gondii* en los cinco continentes en *Felis catus* por la importancia que tiene esta especie como hospedero definitivo, empleándose las técnicas de ELISA, Test de Aglutinación Modificada (MAT) y Aglutinación con Látex (AL) (Dubey, 2010b). Reportes en Europa señalan 38% en Roma, Italia, con el uso de MAT (Macrì *et al.*, 2009), 36% en el noreste de Portugal, con MAT (Lopes *et al.*, 2008), 42% en Suiza con ELISA (Jones y Dubey, 2010b) y 70% en Ghent, Bélgica, con MAT (Dorny *et al.*, 2002). En el Asia se ha observado el 22% en Saitama, Japón, con ELISA (Huang *et al.*, 2002), 15% en Beijing, China, con ELISA (Yu *et al.*, 2008) y 8% en Corea del Sur con AL (Kim *et al.*, 2008). En África se ha reportado 58% con AL en El Cairo, Egipto (Hassanain *et al.*, 2008) y 17% en Jerusalén, Israel, con ELISA (Salant y Spira, 2004). Asimismo, 39% con ELISA, en Melbourne, Australia (Jones y Dubey, 2010).

Existen diversos reportes de seroprevalencia de *T. gondii* en gatos en las Américas. Se determinó 74% en Florida, Estados Unidos, con ELISA (Lappin *et al.*, 1992), 22% en Ciudad de México, con ELISA (Besné-Mérida *et al.*, 2008), 40% en São Paulo, Brasil, con ELISA (Meireles *et al.*, 2004) y 36% en Colombia, con MAT (Dubey *et al.*, 2006). Asimismo, en el Caribe se reportó un 70% en Isla Mona, Puerto Rico (Dubey *et al.*, 2007a), 35% en Granada (Asthana *et al.*, 2006) y 85% en Saint Kitts (Moura *et al.*, 2007) con el uso de MAT.

Hospederos

T. gondii tiene un gran número de hospederos, definitivos e intermediarios, donde se incluye la mayoría de los animales homeotermos (Dubey, 2010a).

Hospederos definitivos

Según Jones y Dubey (2010), se han descrito como hospederos definitivos a 33 especies de felinos: *Panthera* spp (*P. tigris*, *P.t. altaica*, *P. leo*, *P. pardus*, *P. onca*, *P. uncia*), *Lynx* spp (*L. rufus*, *L. canadensis*, *L. lynx*, *L. pardinus*, *L. caracal*), *Felis* spp (*F. concolor*, *F. concolor*, *F.c. vancouverensis*, *F. chaus*, *F. euptylurus*, *F. margarita*, *F. manul*, *F. lynx*, *F. silvestris*, *F.s. gordonii*, *F. viverrinus*, *F. serval*, *F. temminckii*, *F. catus*), *Oncifelis* spp (*O. geoffroyi*, *O. colocolo*), *Leopardus* spp (*L. pardalis*, *L. tigrinus*, *L. wiedii*), *Acinonyx jubatus*, *Neofelis nebulosa* y *Herpailurus yogouroundi*.

Dentro de estos hospederos definitivos, el gato juega un papel importante en la transmisión al ser humano por su estrecha relación como animal de compañía (Oyola *et al.*, 2006; Pena *et al.*, 2006).

Hospederos intermediarios

En los hospederos intermediarios se incluyen unas 200 especies de vertebrados, entre ellos primates, insectívoros, marsupiales, aves, felinos y el humano (Barriga, 2002).

T. gondii también ha sido aislado, aunque con escasa frecuencia, en reptiles (tortugas y lagartos), anfibios y peces (Gorman, 1993). Según Dubey (2010b), los mamíferos, tanto acuáticos como terrestres (con la inclusión de felinos y humanos), aves y peces se han descrito como hospederos intermediarios.

Medio Ambiente y Resistencia

T. gondii es más común en ambientes cálidos y húmedos, por ello su resistencia se ve afectada bajo condiciones de sequía, baja humedad y altas temperaturas. Estudios realizados evidenciaron que los ooquistes no esporulados son más sensibles que los esporulados a estas condiciones adversas, por lo que una temperatura de 20 °C y humedad relativa de 65% estimulan la esporulación de los ooquistes (Dubey, 2010a).

Los ooquistes pueden esporular entre 24-48 horas, a una temperatura de 22 °C. Una vez esporulados y en condiciones de 4 °C pueden mantenerse infectivos durante 4.5 años y en condiciones de 10-25 °C son infectivos por 6 meses, pero pierden su capacidad infectiva en 1 minuto a 60 °C (Dubey, 1994). Los ooquistes pueden sobrevivir por largos periodos en frutas y verduras (Kniel *et al.*, 2002); asimismo, pueden sobrevivir en suelo húmedo en condiciones naturales por 18 meses y experimentalmente por 54 meses a 4 °C y 116 días a -10 °C (Tenter *et al.*, 2000).

En EEUU se demostró que ooquistes en heces de gatos al aire libre pueden permanecer viables por 46 días entre 6-36 °C, cubiertas durante 334 días y enterradas a 3.9 cm durante 18 meses; mientras que en Costa Rica estuvieron viables en heces durante 357 días (Jones y Dubey, 2010). Otros estudios demostraron su supervivencia en agua hasta 1620 días a 4 °C y 548 días entre 20-22 °C (Dubey, 1998).

Experimentalmente se evidenció que los taquizoítos son sensibles a la acción del jugo

gástrico al ser ingeridos por los hospederos; sin embargo, pueden resistir por dos horas antes de ser destruidos; de allí que si en este tiempo logran atravesar la mucosa gástrica y alcanzar el torrente sanguíneo o linfático pueden desencadenar una infección en los gatos (Tenter *et al.*, 2000). Los taquizoítos son extremadamente frágiles y no resisten la desecación ni la ebullición, y son sensibles a muchos desinfectantes (hipoclorito de sodio al 1% y etanol al 70%) (Gómez, 2004).

Se dispone de un reporte en Hawai sobre la supervivencia de quistes tisulares en un animal muerto y descompuesto (Dubey, 2010a). Asimismo, los quistes pueden resistir en la carne refrigerada (1-4 °C) hasta tres semanas y en carne congelada (hasta -8 °C) por una semana (Tenter *et al.*, 2000).

Vías de Transmisión

Oral

Los taquizoítos de *T. gondii* son organismos frágiles, incapaces de vivir fuera del cuerpo de su hospedero y por lo general son destruidos por las secreciones gástricas al entrar por vía oral (Dubey, 2010a), no así los quistes tisulares presentes en carnes crudas y los ooquistes en agua, frutas y vegetales (Kniel *et al.*, 2002).

Se plantea que los ooquistes son poco infectivos a los gatos, necesitándose una dosis de 1000 ooquistes para lograr una infección efectiva (Dubey, 2006). Asimismo, se plantea que la transmisión en el gato es evolutivamente por carnivorismo, a través de bradizoítos en carnes crudas infectadas, mientras que los ooquistes son más infectivos para hospederos no félicos (Dubey, 2010a). Otros trabajos señalan que hasta el 96% de los gatos pueden infectarse al ingerir bradizoítos en quistes tisulares, 47% con ooquistes y 44% con taquizoítos (Dubey y Frenkel, 1976).

Vertical

Está demostrada la transmisión de *T. gondii* de madres a sus crías a través de la lactancia materna, de la placenta o durante el parto (Dubey, 2010a). Aunque la transmisión transplacentaria no es muy común en el gato (Venturini *et al.*, 1995), se puede encontrar crías que excreten ooquistes (Dubey, 1994). Sin embargo, experimentalmente, los gatos recién nacidos raramente se infectan a través de la placenta, por lo que se cree que esta vía no es una ruta importante bajo condiciones naturales (Afonso *et al.*, 2006).

Contacto con mucosas

Las salpicaduras con material infeccioso de *T. gondii* sobre las mucosas ocular y bucal constituyen una fuente de contaminación significativa (Dubey, 2010a).

Trasplantes de tejidos y órganos

Antes de ejecutar los trasplantes de tejidos y órganos, los gatos dadores deben ser examinados para evitar una transmisión de *T. gondii* a los animales receptores (Dubey, 2010a). Asimismo, la transfusión de sangre constituye también un elemento esencial en la transmisión de *T. gondii*, por ello es de vital importancia una evaluación previa del donante (Dubey, 2010a).

Fuentes de Contaminación

Heces

El gato doméstico tiene una gran importancia en el ciclo biológico de *T. gondii*, ya que es el único que desarrolla la fase enteroepitelial, con la formación y excreción de un número superior de 13×10^6 ooquistes por gramo de heces (Schaes *et al.*, 2008); por ello, el ooquiste es considerado el principal eslabón de la cadena epidemiológica (Pappas *et al.*, 2009).

Esta excreción ocurre generalmente durante la primera semana en la primoinfección (Jones y Dubey, 2010) y usualmente una sola vez en su vida, durante 7-14 días (Varela, 2001) o 7-21 días (Gorman, 1993) que corresponde al periodo de patencia (Varela, 2001). El periodo de prepatencia varía entre 3 y 21 días, siendo más corto si la infección se origina a partir de quistes tisulares con bradizoítos (3-15 días según Varela, 2001 o entre 3-10 días según Dubey, 2006), que si la infección inicial es por ooquistes, donde supera los 18 días (Varela, 2001). Sin embargo, este periodo es variable después de la ingestión de taquizoítos (Dubey, 2005).

Todos los gatos, ya sean lactantes, jóvenes (menos de 6 meses de edad) y adultos (a partir de 6 meses de edad) pueden excretar ooquistes de *T. gondii* al medio ambiente en las heces (Dubey, 2010a).

Agua, suelo y alimentos

Estos elementos contaminados con heces de gatos infectados constituyen fuentes de infección (Dubey, 2009a). Las frutas y hortalizas pueden contaminarse con *T. gondii* y ser fuente de transmisión al ser consumidas por los hospederos, aunque no se conoce la eficacia de la eliminación de ooquistes mediante el lavado (Kniel *et al.*, 2002).

Carne cruda o insuficientemente cocida

Una fuente importante de contaminación es la carne cruda, por la presencia de quistes tisulares de *T. gondii* (Santos *et al.*, 2009). Se estima que el 72% de la carne de cordero, 28% de cerdo, 9% de equino y 4% de res que es comercializada contienen quistes tisulares viables de *T. gondii* (Gómez, 2004).

Se ha demostrado la presencia de *T. gondii* viable en cerebro y diafragma de ovejas (Dubey, 2010a), músculo cardíaco de pollos (Dubey, 2010b) y músculo esquelético de

cabras; de allí que la prevalencia de toxoplasmosis sea elevada en personas que laboran en mataderos; asimismo, existe una alta contaminación de los cuchillos y moledoras de carne (Dubey, 2010a).

Leche cruda

La leche cruda de cabra también constituye una fuente importante de transmisión de *T. gondii*. Además, la leche de la mujer, de gata, y raramente de vaca pueden ser vehículos de infección (Dubey, 2010a).

Huevos crudos

Los huevos crudos o insuficientemente cocidos pueden llegar a ser una fuente de contaminación, aunque en tasas muy bajas (Dubey, 2010a).

Fluidos corporales

Se ha evidenciado la existencia de *T. gondii* en fluidos corporales como la saliva, esputo, orina, lágrimas y semen, pero sin constituir fuentes de contaminación de importancia para la transmisión horizontal en animales y humanos (Tenter *et al.*, 2000).

Factores de Riesgo Asociados con la Transmisión

Edad

La seropositividad aumenta con la edad del gato, lo que indica su transmisión postnatal. Los anticuerpos maternos son detectables en los primeros meses de edad (Afonso *et al.*, 2006). Estos anticuerpos desaparecen a los cuatro meses de edad, de allí que cualquier indicio elevado de anticuerpos a partir de esta edad revela una infección congénita o posterior al nacimiento (Lopes *et al.*, 2008). La mayor seroprevalencia en gatos adultos es debido al mayor riesgo de exposición a la adquisición de *T. gondii* (Miró *et al.*, 2004; Sharif *et al.*, 2009).

Conducta exploratoria y actividad de caza

La prevalencia de *T. gondii* aumenta en gatos que salen a cazar para alimentarse, por ello es superior en gatos que viven en libertad en comparación con gatos domésticos, y depende en gran medida de la disponibilidad de alimento (Heezik *et al.*, 2010). Para algunos investigadores, el inicio de la manifestación de la conducta exploratoria y la actividad de caza ocurre entre los 5 a 6 meses de edad (Afonso *et al.*, 2006), mientras que para otros, el instinto predador se inicia a los 3-4 meses de nacidos, sobre todo, cuando no son alimentados adecuadamente (Venturini *et al.*, 1995).

Sexo

Se asume que no existen diferencias significativas estadísticas en la seroprevalencia de *T. gondii* entre gatos machos y hembras (Lopes *et al.*, 2008; Dubey, 2010a); sin embargo, hay algunos estudios que demuestran una mayor seroprevalencia en hembras (Besné-Mérida *et al.*, 2008; Dubey *et al.*, 2009).

Hábitos

La seroprevalencia es mayor en gatos que mantienen un hábito callejero en relación con el doméstico debido a la exposición a las fuentes de contaminación en la calle (Besné-Mérida *et al.*, 2008; Lopes *et al.*, 2008).

Localización geográfica

Estudios realizados en EEUU comprobaron la existencia de un gran potencial de transmisión de *T. gondii* en las zonas rurales en comparación con las áreas urbanas (Dubey, 2010a).

Relación con otros felinos

Según Lopes *et al.* (2008), la seroprevalencia aumenta en aquellos gatos que se relacionan con otros de su especie, ya que puede haber una contribución directa para la transmisión durante la caza en grupo.

Alimentación

La alimentación del gato tiene una gran importancia ya que la seroprevalencia se incrementa cuando ingieren carne o vísceras crudas o mal cocidas (Lopes *et al.*, 2008).

Raza

La raza no constituye un factor importante para la presentación de toxoplasmosis; sin embargo, se ha demostrado una mayor seroprevalencia en la razas Siamés y Persa en relación con la Pelocorto (Lopes *et al.*, 2008).

Reexcreción de ooquistes

Se cree que los gatos que alguna vez excretaron ooquistes de *T. gondii* se vuelven inmunes a la excreción repetida de estos; sin embargo, en cinco gatos inmunes se observó excreción de ooquistes a los 39 días de la infección (Dubey, 2010a). Otro estudio reveló que 3 de 4 gatos excretaron nuevamente ooquistes a los 6 años y por último, en 4 de 9 gatos se evidenció la pérdida de inmunidad durante 77 meses posteriores a la primoinfección, aunque el número de ooquistes durante la segunda infección fue inferior (Dubey, 2010a).

Difusión mecánica de ooquistes

Los ooquistes en el suelo pueden ser diseminados mecánicamente por pulgas, escarabajos de estiércol (Kniel *et al.*, 2002), moscas, cucarachas, lombrices de tierra y por las condiciones climáticas como la lluvia y la nieve (Afonso *et al.*, 2008); aspectos que podrían tener implicancia para otros hospederos susceptibles (Morales *et al.*, 2009).

Hábitos de los propietarios

La higiene en la población, los hábitos culturales y alimentarios pueden jugar un papel importante en la toxoplasmosis, no así la etnia y la raza. En los países del tercer mundo, la carne de cerdo es cocida adecuada-

mente por la presencia de *Trichinella spiralis* y *Taenia solium*, evitándose de esta manera la ingestión de quistes tisulares viables de *T. gondii* (Dubey, 2010a). Por otro lado, la carne de cordero en Europa es una fuente importante de infección por *T. gondii* (Kijlstra y Jongert, 2008), dado que habitualmente se consume insuficientemente cocida (Dubey, 2010a).

El consumo de carne de gato en China constituye una fuente potencial de *T. gondii* para los humanos, donde un alto porcentaje de los gatos que han sido alimentados con carne de gato infectada (lengua, cerebro y corazón) excretan ooquistes. Esta carne contaminada además de los ooquistes de las heces puede ser una causa directa de transmisión al humano (Dubey *et al.*, 2007b).

Patogenia

Los taquizoítos tienen escasa capacidad para vencer la barrera gástrica, no así los ooquistes esporulados o los quistes tisulares. Los esporozoítos y los bradizoítos liberados por la digestión pasan la barrera de la mucosa y penetran en alguna célula nucleada, en forma activa o mediante fagocitosis, para formar la vacuola parasitófora. La secreción de lípidos especiales de las roptrias impide la actuación del sistema endocítico celular, y facilita la multiplicación por endogemación múltiple, con la formación de nuevos taquizoítos en un proceso vertiginoso que coincide con la fase aguda de la infección. Durante la destrucción celular se producen lesiones tisulares observándose áreas de necrosis rodeadas de linfocitos, monocitos y células plasmáticas (Martínez-Fernández *et al.*, 1998).

En la invasión del tejido neuronal de crías de gatos con toxoplasmosis congénita, los taquizoítos se localizan en los vasos sanguíneos, donde desencadenan perivasculitis y necrosis central con gliosis periférica (Dubey, 2010a). La duración de la fase aguda depende de factores intrínsecos como la cepa de *T. gondii* involucrada y de factores extrínsecos

como la capacidad de respuesta del hospedero. Si el hospedero es inmunocompetente, *T. gondii* expresará el gen que transforma los taquizoítos en bradizoítos, los cuales poseen un metabolismo diferente y evaden la respuesta inmunológica, formándose los quistes tisulares (fase crónica) en las partes viscerales más alejadas de la acción de los macrófagos activados. En sentido contrario, el equilibrio de la infección crónica puede romperse al debilitarse el sistema inmune del hospedero ante cualquier estrés. Los quistes tisulares se rompen y provocan focos de toxoplasmosis aguda, con destrucción tisular, en el cerebro particularmente, lo que puede ser fatal. Además de la encefalitis, pueden aparecer otras patologías tales como neumonitis, retinocoroiditis y miocarditis (Martínez-Fernández *et al.*, 1998).

Manifestaciones Clínicas

La toxoplasmosis clínica felina es poco frecuente, no obstante, su presentación se ha descrito de forma intestinal, encefálica y ocular, así como generalizada. También puede estar asociada con la terapia glucocorticoide (Dubey y Lappin, 2000) y con infecciones concomitantes como *Bartonella* spp, virus de inmunodeficiencia felina (VIF), virus de la leucemia felina (VLFe) causantes de inmunosupresión (Dorny *et al.*, 2002) y virus de la peritonitis infecciosa felina (PIF) (Dubey y Lappin, 2000).

Los signos clínicos generales en los gatos con toxoplasmosis incluyen fiebre alta (40.0 a 41.7 °C) (Lindsay *et al.*, 1997) e intermitente, pérdida de peso, letargia (Dubey y Lappin, 2000), emaciación (Salant y Spira, 2004) y anorexia. Cuando existe compromiso respiratorio, la disnea, polipnea (Dubey, 2010a), estornudos y la descarga nasal (Salant y Spira, 2004) son los signos más evidentes.

En el compromiso digestivo se pueden presentar diarreas, principalmente en gatos jóvenes (Acha y Szyfres, 2003), ictericia y dolor a la palpación abdominal atribuibles a la hepatitis, pancreatitis (Dubey, 2010a) y a la

colangiohepatitis, así como vómitos y abdomen abultado por la hepatomegalia y la ascitis (Dubey y Lappin, 2000).

Al existir compromiso neuronal, los hallazgos señalan hipotermia, ceguera parcial o total, aumento en el comportamiento de afecto, estupor, falta de coordinación, llanto atípico, contracción auditiva, movimientos en círculos, tortícolis, cabeza como flotando, convulsiones (Dubey, 2010a), parálisis (Salant y Spira, 2004); así como somnolencia prolongada, llanto continuo por la encefalitis, hiperestesia a la palpación muscular, rigidez a la marcha, cojera y déficit neurológico (Dubey y Lappin, 2000). Además, dolor en las articulaciones y debilidad atribuible a la inflamación periarticular. En gatos infectados por *T. gondii* con compromiso ocular, se pueden encontrar midriasis, anisocoria, hifema y reflejo pupilar lento a la luz (Dubey, 2010a).

Lesiones Anatomopatológicas

En ocasiones, la toxoplasmosis puede terminar con la muerte del gato. La mayoría de las lesiones se localizan en orden de importancia de la siguiente manera: pulmonares (donde la neumonía es el hallazgo más frecuente y rápidamente fatal), abdominales, hepáticas (hepatitis), neurológicas, oculares (irritación acuosa, iritis, hemorragias en retina, iridocicloroiditis multifocal, oftalmítis y uveítis), cutáneas (ulceración y nódulos dérmicos y subcutáneos en las extremidades), pancreáticas (pancreatitis) y por último cardíacas (Dubey, 2010a).

Otras como lesiones grises multifocales ubicadas en el tapete fúndico y de color gris blanquecino en la parte externa, neuritis óptica y necrosis del tejido ocular por el crecimiento intracelular de los taquizoítos (La Croix, 2005). La uveítis puede ser anterior o posterior, en uno o ambos ojos, así como iridociclitis o corioretinitis (Dubey y Lappin, 2000).

Las gatas infectadas con *T. gondii* durante la gestación pueden desarrollar placentitis, con invasión fetal congénita de forma grave (Mosallanejad *et al.*, 2007), presentándose abortos espontáneos (Durlach y Martino, 2009), nacimientos prematuros y malformaciones congénitas (Georgi J y Georgi M, 1994). Otras lesiones que se pueden encontrar son necrosis multifocales en el alantocorion de la placenta, corazón e hígado (Dubey, 2010a).

En gatos jóvenes se puede presentar miocarditis, miositis y encefalitis (Acha y Szyfres, 2003). La formación de quistes tisulares en cerebro, hígado, bazo, corazón, lengua (Dubey *et al.*, 2007b) y músculo esquelético (Dubey *et al.*, 2007a) en gatos infectados de forma natural constituyen la lesión principal en la fase crónica de la toxoplasmosis.

Respuesta Inmunológica

Existe evidencia del desarrollo de una respuesta inmune, tanto celular como humoral, frente a la infección por *T. gondii* en el gato (Huang *et al.*, 2002). La rápida respuesta humoral y la recuperación de la mayoría de los hospederos indica la alta capacidad inmunogénica de este parásito; sin embargo, es posible la reinfección e incluso, en hospederos inmunes a *T. gondii* (Dubey, 2010a).

Respuesta inmune celular

La respuesta inmune celular mediada por linfocitos T CD4+, CD8+ y macrófagos juega un papel importante en los gatos con *T. gondii*. Esta inmunidad local es un mecanismo que previene la excreción repetida de ooquistes y la reinfección (Omata *et al.*, 1997).

En la inmunidad celular, los linfocitos T CD4+ y CD8+ responden activamente. Se comienzan a secretar interleucinas (IL-2, IL-

4, IL-5, IL-10) e interferón gamma (ITF- γ) (Dubey, 1995a). El ITF- γ estimula la actividad del macrófago, dándole resistencia y ayudándole a eliminar los taquizoítos intracelulares, lo cual facilita la fusión de los lisosomas al fagosoma. Algunos linfocitos T también liberan factores que interfieren directamente en la multiplicación de *T. gondii*, mientras que los linfocitos T CD8⁺ destruyen las células infectadas con los taquizoítos (Tizard, 1995).

Respuesta inmune humoral

Estudios serológicos en diversas especies animales han demostrado que los anticuerpos IgG permanecen en el organismo de por vida (Barbosa *et al.*, 2003).

En la respuesta humoral del gato contra la toxoplasmosis aparecen las IgM e IgG, donde esta última comienza a circular a partir de las dos primeras semanas de la infección. Si bien la detección de IgM indica la presencia de una toxoplasmosis activa, los niveles de esta inmunoglobulina pueden mantenerse elevados durante un año (Montoya *et al.*, 2009). Asimismo, se plantea que las IgM específicas contra *T. gondii* aparecen en 1-2 semanas y persisten por 12-16 semanas, mientras que las IgG aparecen a las 2-4 semanas pero persisten durante un año o más (Durlach y Martino, 2009).

La IgA también es parte de la respuesta humoral contra *T. gondii* en los gatos. Esta inmunoglobulina se ha detectado en suero, contenido intestinal y humor acuoso. En el tracto intestinal participa en el reconocimiento en la superficie de la mucosa de los antígenos de taquizoítos originados de bradizoítos y esporozoítos incorporados oralmente. Este reconocimiento antigénico finaliza con la reducción de la actividad de penetración celular y el establecimiento de la infección (Omata *et al.*, 1997).

Diagnóstico

Directo

Según Dubey (2010a), el empleo del cultivo y aislamiento en muestras representativas como secreciones, excreciones, fluidos corporales, muestras de biopsia de ganglios linfáticos y tejido muscular tienen un gran valor diagnóstico. Para ello se pueden emplear embriones de pollo, cultivos celulares y animales de laboratorio (ratón, hámster, curiel y conejo); no obstante, el ratón es el modelo ideal para la evaluación de la toxoplasmosis ocular congénita (Lahmar *et al.*, 2010).

El cultivo de fibroblastos felino es un sistema muy sensible utilizado para la siembra de material sospechoso, donde se puede observar el protozoo de 3-6 días (Beaman *et al.*, 1995). Además, se dispone del cultivo de células Vero (Herrmann *et al.*, 2010) y de células HeLa (Chatterton *et al.*, 2002), ambos con 5% de CO₂ a 37 °C (Chatterton *et al.*, 2002; Herrmann *et al.*, 2010).

Una herramienta valiosa para el diagnóstico de *T. gondii* en gatos es la observación directa de taquizoítos en frotis de aspirados traqueales, secreciones torácicas o peritoneales (Montoya *et al.*, 2009). En la tinción de Giemsa se pueden observar en forma ovalada con un citoplasma escasamente teñido (Dubey, 2010a).

La eficacia de la observación de ooquistes en heces se limita al 1% de los gatos infectados (Jones y Dubey, 2010), pero se mejora con el uso de técnicas de concentración. Por ejemplo, variantes de flotación con solución azucarada o de Sheather (recomendable solo en el periodo patente de la infección) (Acha y Szyfres, 2003), iodomercurato de potasio (Bussiéras y Chermette, 1991), cloruro de zinc, cloruro de sodio (Herrmann *et al.*, 2010) y sulfato de zinc

(Omata *et al.*, 1997), las cuales deben ser centrifugadas durante 10 minutos y observadas en un microscopio con un aumento de 400X (Sharif *et al.*, 2009).

La Peroxidasa-Antiperoxidasa es empleada para detectar antígenos de *T. gondii* en tejidos fetales (corazón, pulmones, cerebro, médula espinal, músculo esquelético) y placenta (Smith, 2002), mientras que la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) permite identificar y amplificar secuencias específicas de ADN (B1 y P30) o la pequeña subunidad de ARNr de *T. gondii* vivo o muerto (Lee *et al.*, 2008), pudiendo ser aplicada en muestras de heces, sangre, nódulos linfáticos, aspirados y humor acuoso de gatos vivos (Montoya *et al.*, 2009).

Indirecto

Un resultado serológico positivo de una sola muestra solo establece que el hospedero ha estado en contacto con el parásito en el pasado, haciéndose necesario un segundo muestreo en el animal luego de 2-4 semanas. Si el título de anticuerpos se incrementa 16 veces indica definitivamente la existencia de una infección aguda adquirida (Dubey, 2010a).

El Dye-Test (DT) es una técnica descrita por primera vez por Sabin y Feldman en 1948 como un método serológico altamente confiable por su alta sensibilidad y especificidad. Se le considera como la regla de oro para el diagnóstico de *T. gondii*, aunque en la actualidad se limita a laboratorios especializados en el empleo de taquizoítos vivos, debido al elevado riesgo para el personal (Dubey, 2010a).

Para el diagnóstico se recomiendan otros métodos como la Aglutinación indirecta (Jones y Dubey, 2010), Reacción de Fijación de Complemento e Intradermorreacción con toxoplasmina (Suárez *et al.*, 2005), Inmunoabsorción-Aglutinación (ISAGA), Hemaglutinación indirecta (HAI) (Dubey, 2010a). Otras como la AL (Yu *et al.*, 2008; Sharif *et al.*, 2009) y la Inmunofluorescencia

indirecta (Chandrawathani *et al.*, 2008) son muy empleadas internacionalmente por su alta sensibilidad y especificidad, que unidas al MAT (Lopes *et al.*, 2008) y el ELISA (Yu *et al.*, 2008) pueden ser empleadas en varias ocasiones en el mismo animal durante el diagnóstico de la toxoplasmosis (Meunier *et al.*, 2006). Otra técnica serológica menos utilizada es el Western blot (Sohn y Nam, 1999). Por último, el Inmunoblotting (variante no serológica) es un método empleado para la detección de IgA secretora específica contra *T. gondii* en heces de gatos (Omata *et al.*, 1997).

Otra herramienta de gran valor diagnóstico es el empleo de exámenes complementarios, que incluyen análisis bioquímico del suero, examen radiográfico (observándose marcas peribronquiales), análisis de orina (verificándose la existencia de proteinuria leve, cilindros hialinos, hiperbilirrubinuria y urobilirrubinuria) condicionados por la necrosis hepática, obstrucción total del conducto biliar común y pancreatitis (Dubey, 2010a). Pueden también tomarse en consideración las irregularidades sanguíneas presentes en la toxoplasmosis activa en gatos seropositivos como bajos niveles de hemoglobina, eritrocitos y monocitos con elevada neutrofilia. Los parámetros bioquímicos han revelado elevados niveles de potasio, viéndose afectada la función del riñón, incrementándose en sangre los niveles de creatinina, urea y ácido úrico (Advincula *et al.*, 2010).

Diferencial

El diagnóstico diferencial de toxoplasmosis en gatos debe realizarse con la presencia de manifestaciones pulmonares por neumonía bacteriana hematógena, asma severa y parasitosis pulmonar (*Aelurostrongylus abstrusus*), nematodo capaz de producir focos pulmonares difusos no bien delimitados en gatos febriles (Dubey, 2010a). En heces de gatos deben diferenciarse los ooquistes de *T. gondii* y *Hammondia hammondi*, ya que ambos tienen una gran similitud en la observación microscópica, ade-

más de tener reacciones cruzadas en la evaluación serológica (Schaes *et al.*, 2008), como también ocurre con *Neospora caninum* (Millán *et al.*, 2009).

Se hace imprescindible el diagnóstico de infecciones concomitantes con *T. gondii*, ya que estas son capaces de inducir inmunosupresión en el gato, haciéndolo más vulnerable. Dentro de estos agentes causales se tiene *Bartonella* spp, VIF y VLFe (Dubey, 2010a).

Control

Medidas preventivas

- Lavar diariamente con detergente y agua caliente (70 °C) los materiales utilizados para la limpieza de los pisos donde defecan los gatos (Dubey, 2010a), así como las cajas utilizadas para sus heces (Tenter *et al.*, 2000).
- Desinfectar las superficies para destruir los ooquistes de *T. gondii* con etanol (95%) combinado con ácido acético (5%) por 24 horas, ácido sulfúrico (63%) con Dicromato (7%) por 24 horas, hidróxido de aluminio (5%), hipoclorito de sodio (1.3%), tintura de yodo (7%) por 10 minutos, Lomasept (1%) por 3 horas y ácido paracético (5%) por 48 horas (Jones y Dubey, 2010).
- Cocer las carnes que sirven de alimento al gato hasta alcanzar una temperatura interna de 66 °C, o curarlas con sal o mediante ahumado (Mie *et al.*, 2008).
- Destruir los quistes tisulares en las carnes crudas con 50 Krads de irradiación (Dubey y Thayer, 1994), así como con 400 MPa de presión (Lindsay *et al.*, 2006).
- Hervir el agua y la leche para eliminar las formas infectivas de *T. gondii* (Elsheikha, 2008) antes de dársela a los gatos. En forma similar, pese a que la transmisión por huevos de aves es baja (Dubey, 2010a), cocerlos antes de ofrecerlos al felino.
- Alimentar a los gatos con alimentos secos, enlatados o totalmente cocidos, evitando el consumo de carnes crudas, vísceras, huesos y presas vivas durante la caza (Durlach y Martino, 2009).
- Lavar las frutas y hortalizas para eliminar los ooquistes presentes en su superficie (Kniel *et al.*, 2002) antes de dárselas al gato.
- Evitar el acceso de los gatos a los cestos de basura y desechar en forma apropiada los desechos cárnicos (Dubey, 2010a).
- Examinar detenidamente a los gatos donantes antes de realizar la transfusión de sangre y trasplante de órganos (Durlach y Martino, 2009).
- Desinfectar contra cucarachas y moscas (hospederos de transporte de *T. gondii*) (Afonso *et al.*, 2008), y realizar la desratización (Lamberton *et al.*, 2008).
- Controlar el hábito callejero en los gatos para impedir su exposición a fuentes de contaminación (Dubey, 2010a).
- Evitar que los gatos beban agua de ríos, lagos o estanques posiblemente contaminados por ooquistes, así como filtrar el agua destinada al consumo del felino o tratarla con tintura de yodo (2%) por 3 horas (Jones y Dubey, 2010).

Medidas terapéuticas

En el tratamiento de la toxoplasmosis se han empleado las sulfonamidas y la pirimetamina, fármacos que actúan sinérgicamente mediante el bloqueo de la vía metabólica, donde participa el ácido *p*-aminobenzoico y el ciclo del ácido fólico-fólico, respectivamente (Dubey, 2010a). La dosis de sulfonamida es 15 mg/kg p.v., vía oral c/6 horas por dos semanas. La dosis de pirimetamina es 0.5-1.0 mg/kg, vía oral c/24 horas. Debido a la formación de cristales en los túbulos renales por las sulfonamidas, se recomienda una adecuada hidratación en los gatos (Dubey y Lappin, 2006).

La pirimetamina puede deprimir la función de la médula ósea, por lo que se aconseja la administración de ácido fólico en dosis de 1 mg/kg, inyectable o por vía oral c/24 horas (Dubey y Lappin, 2006). Otro medicamento empleado es el trimetoprim con dosis de 15 mg/kg por vía oral, 2 veces al día durante 4 semanas (Dubey y Lindsay, 1997).

Dado que la pirimetamina es tóxica para la gestación, se recomienda sustituirla por espiramicina, ya que esta última alcanza altas concentraciones en los tejidos, sobre todo en la placenta, sin cruzar la barrera placentaria (Dubey, 2010a). Otra alternativa eficaz es el clorhidrato de clindamicina, con dosis de 25 a 50 mg/kg, vía i.m. c/8-12 horas (Dubey y Lappin, 2006), así como toltrazuril, monensina y sulfamidas para evitar la excreción de ooquistes en los gatos (Durlach y Martino, 2009).

Vacunación

Se han discutido diversas estrategias para la vacunación de los hospederos, tanto intermediarios como definitivos, para el establecimiento de una inmunidad humoral protectora contra *T. gondii* (Schaap *et al.*, 2007).

Una vacuna inactivada dirigida a evitar la excreción de ooquistes de *T. gondii* en el gato sería adecuada, aunque su uso masivo sería poco probable por la gran población de gatos y lo difícil que sería su captura y manipulación. En estudios realizados se evidenció que las inmunizaciones en gatos con una cepa poca productora de ooquistes de *T. gondii* y con taquizoítos de la cepa RH no impidieron la excreción de estos (Dubey, 1995b). Otras investigaciones demostraron que una vacuna viva de bradizoítos vía oral con la cepa mutante T-263 evitó que los gatos excretaran ooquistes, pero su producción comercial fue descontinuada dada su corta vida útil al ser necesario mantenerla congelada, al alto costo y la falta de interés por parte de los propietarios (Dubey, 2010a).

La vacuna Toxovax obtenida a partir de la cepa S48 modificada de *T. gondii* desarrollada para reducir la capacidad de producir quistes tisulares en ovejas (Dubey, 2009b) fue administrada experimentalmente en gatos, reduciendo la formación de ooquistes a nivel intestinal y, en consecuencia, su eliminación en las heces. Sin embargo, pese a los resultados obtenidos en el campo de la vacunación, no se cuenta a la fecha con una vacuna efectiva para evitar la excreción de ooquistes en los gatos (Durlach y Martino, 2009).

CONCLUSIONES

- La toxoplasmosis está mundialmente distribuida y con una elevada prevalencia en muchas especies de mamíferos y aves. Los hospederos definitivos, incluyendo el gato doméstico, tienen una gran importancia en el ciclo biológico de *T. gondii*, participando activamente en la excreción de ooquistes al medio ambiente, forma infectiva con gran significación en la cadena epidemiológica del protozoo.
- El conocimiento sobre la etiología, epidemiología y enfermedad en el gato, animal tan cercano al ser humano, ya sea como animal de compañía o de laboratorio, cobra un gran valor en la búsqueda de soluciones para el control de esta parasitosis.

LITERATURA CITADA

1. **Acha P, Szyfres B. 2003.** Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 3° ed. Washington: OPS . 413 p.
2. **Advincula JKC, Iewida SYP, Cabanacan-Salibay C. 2010.** Serologic detection of *Toxoplasma gondii* infection in stray and household cats and its hematologic evaluation. *Sci Med* 20: 76-82.

3. **Afonso E, Lemoine M, Poulle ML, Ravat MC, Romand S, Thulliez P, Villena I, et al. 2008.** Spatial distribution of soil contamination by *Toxoplasma gondii* in relation to cat defecation behaviour in an urban area. *Int J Parasitol* 38: 1017-1023.
4. **Afonso E, Thulliez P, Gilot-Fromont E. 2006.** Transmission of *Toxoplasma gondii* in an urban population of domestic cats (*Felis catus*). *Int J Parasitol* 36: 1373-1382.
5. **Asthana SP, Macpherson CN, Weiss SH, Stephens R, Denny TN, Sharma RN, Dubey JP. 2006.** Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in pregnant women and cats in Grenada, West Indies. *J Parasitol* 92: 644-645.
6. **Barbosa MVF, Guimaraes JE, Almeida MAO, Gondim LFP, Regis GB. 2003.** Frequency of IgG antibodies against *Toxoplasma gondii* in sera of stray dogs in the city of Salvador-Bahia, Brazil. *Braz J Vet Res Anim Sci* 40: 457-465.
7. **Barriga O. 1997.** Inmunología de las infecciones parasitarias. En: Atías A (ed). *Parasitología Médica*. Chile: Ed. Mediterráneo. p 67-101.
8. **Barriga O. 2002.** Las enfermedades parasitarias de los animales domésticos en la América Latina. Santiago de Chile: Ed. Germinal. 247 p.
9. **Beaman R, McCabe R, Remington J. 1995.** *Toxoplasma gondii*: Principles and practice of infectious diseases. In: Mandell G, Douglas E, Bennett J (eds). 4th ed. USA: Churchill & Livingstone. p 2455-2475.
10. **Besné-Mérida A, Figueroa-Castillo JA, Martínez-Maya JJ, Luna-Pastén H, Calderón-Segura E, Correa D. 2008.** Prevalence of antibodies against *Toxoplasma gondii* in domestic cats from Mexico City. *Vet Parasitol* 157: 310-313.
11. **Bussiéras J, Chermette R. 1991.** Abrégé de parasitologie vétérinaire: Parasitologie générale. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort. 75 p.
12. **Chandrawathani P, Nurulaini R, Zanin CM, Premaalatha B, Adnan M, Jamnah O, Khor SK, et al. 2008.** Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in pigs, goats, cattle, dogs and cats in peninsular Malaysia. *Trop Biomedicine* 25: 257-258.
13. **Chatterton JM, Evans R, Ashburn D, Joss AW, Ho-Yen DO. 2002.** *Toxoplasma gondii* in vitro culture for experimentation. *J Microbiol Method* 51: 331-335.
14. **Darde ML, Ajzenberg D, Smith J. 2007.** Population structure and epidemiology of *Toxoplasma gondii*. In: Weiss LM, Kim K (eds). *Toxoplasma gondii*. The model apicomplexan: perspectives and methods. United Kingdom: Academic Press. p 49-80.
15. **Dorny P, Speybroeck N, Verstraete S, Baeke M, De Becker A, Berkvens D, Vercruysse J. 2002.** Serological survey of *Toxoplasma gondii*, feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus in urban stray cats in Belgium. *Vet Rec* 151: 626-629.
16. **Dubey JP. 1994.** Toxoplasmosis. *J Am Vet Med Assoc* 205: 1593-1598.
17. **Dubey JP. 1995a.** Toxoplasmosis. *J Am Vet Med Assoc* 273: 35-40.
18. **Dubey JP. 1995b.** Duration of immunity to shedding of *Toxoplasma gondii* oocysts by cats. *J Parasitol* 81: 410-415.
19. **Dubey JP. 1998.** *Toxoplasma gondii* oocyst survival under defined temperatures. *J Parasitol* 84: 862-865.
20. **Dubey JP. 2005.** Unexpected oocyst shedding by cats fed *Toxoplasma gondii* tachyzoites: in vivo stage conversion and strain variation. *Vet Parasitol* 133: 289-298.
21. **Dubey JP. 2006.** Comparative infectivity of oocysts and bradyzoites of *Toxoplasma gondii* for intermediate (mice) and definitive (cats) hosts. *Vet Parasitol* 140: 69-75.
22. **Dubey JP. 2008.** The history of *Toxoplasma gondii*-the first 100 years. *J Eukaryot Microbiol* 55: 467-475.

23. **Dubey JP. 2009a.** Toxoplasmosis in pigs - The last 20 years. *Vet Parasitol* 164: 89-103.
24. **Dubey JP. 2009b.** Toxoplasmosis in sheep - The last 20 years. *Vet Parasitol* 163: 1-14.
25. **Dubey JP. 2010a.** Toxoplasmosis of animals and humans. 2nd ed. Maryland: CRC Press. 319 p.
26. **Dubey JP. 2010b.** *Toxoplasma gondii* infections in chickens (*Gallus domesticus*): Prevalence, clinical disease, diagnosis, and public health significance. *Zoonoses Public Health* 57: 60-73.
27. **Dubey JP, Frenkel JK. 1976.** Feline toxoplasmosis from acutely infected mice and the development of *Toxoplasma* cysts. *J Protozool* 23: 537-546.
28. **Dubey JP, Thayer DW. 1994.** Killing of different strains of *Toxoplasma gondii* tissue cysts by irradiation under defined conditions. *J Parasitol* 80: 764-767.
29. **Dubey JP, Lindsay DS. 1997.** Feline toxoplasmosis and the importance of the *Toxoplasma gondii* oocysts. *Compendium* 19: 448-459.
30. **Dubey JP, Lappin MR. 1998.** Toxoplasmosis and neosporosis. In: Greene CE (ed). *Infectious diseases of dog and cat*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders. p 493-509.
31. **Dubey JP, Lappin MR. 2000.** Toxoplasmosis y neosporosis. En: Greene CE (ed). *Enfermedades infecciosas en perros y gatos*. 2^o ed. México: McGraw Hill Interamericana. p 493-503.
32. **Dubey JP, Lappin MR. 2006.** Toxoplasmosis and neosporosis. In: Greene CE (ed). *Infectious diseases of the dog and cat*. St. Louis, MS: Saunders Elsevier. p 754-775.
33. **Dubey JP, Su C, Cortes JA, Sundar N, Gomez-Marin JE, Polo LJ, Zambrano L, et al. 2006.** Prevalence of *Toxoplasma gondii* in cats from Colombia, South America and genetic characterization of *T. gondii* isolates. *Vet Parasitol* 141: 42-47.
34. **Dubey JP, Lopez-Torres HY, Sundar N, Velmurugan GV, Ajzenberg D, Kwok OCH, Hill R, et al. 2007a.** Mouse-virulent *Toxoplasma gondii* isolated from feral cats on Mona Island, Puerto Rico. *J Parasitol* 93: 1365-1369.
35. **Dubey JP, Zhu XQ, Sundar N, Zhang H, Kwok OCH, Su C. 2007b.** Genetic and biologic characterization of *Toxoplasma gondii* isolates of cats from China. *Vet Parasitol* 145: 352-356.
36. **Dubey JP, Bhatia CR, Lappin MR, Ferreira LR, Thorn A, Kwok OCH. 2009.** Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Bartonella* spp. antibodies in cats from Pennsylvania. *J Parasitol* 95: 578-580.
37. **Durlach R, Martino P. 2009.** *Toxoplasma gondii*: Infección en perros y gatos. En: *Temas de Zoonosis IV*. Cap 42. Asociación Argentina de Zoonosis. [Internet]. Disponible en: <http://cnia.inta.gov.ar/helminto/Zoonosis/toxoplasmosis4.htm>
38. **Elsheikha HM. 2008.** Congenital toxoplasmosis: Priorities for further health promotion action. *Public Health* 122: 335-353.
39. **Entrena AAG 2011.** Desarrollo de un sistema inmunoenzimático de inhibición de un anticuerpo, para el diagnóstico de *Toxoplasma gondii* en diferentes especies. Tesis Doctoral. San José de las Lajas, Cuba: Universidad Agraria de La Habana. 126 p.
40. **Georgi J, Georgi M. 1994.** *Parasitología en clínica canina*. México: McGraw-Hill. 231 p.
41. **Gómez F. 2004.** Estudio sobre la toxoplasmosis en Andorra y el Alto Urgel. Tesis Doctoral. Barcelona: Universidad de Barcelona. 289 p.
42. **Gorman GT. 1993.** Algunos antecedentes sobre toxoplasma y toxoplasmosis. *Monogr Med Vet* 5 (1-2). [Internet]. Disponible en: <http://www.monografiasveterinaria.uchile.cl/index.php/MMV/article/view/5003/4888>

43. **Hassanain MA, Barakat AM, Elfadaly HA, Hassanain NA, Shaapan RM. 2008.** Zoonotic impact of *Toxoplasma gondii* sero-prevalence in naturally infected Egyptian kittens. J Arab Soc Med Res 3: 243-248.
44. **Heezik YV, Smyth A, Adams A, Gordon J. 2010.** Do domestic cats impose an unsustainable harvest on urban bird populations? Biol Conserv 143: 121-130.
45. **Herrmann DC, Pantchev N, Globokar VM, Barutzki D, Wilking H, Fröhlich A, Lüder CGK, et al. 2010.** Atypical *Toxoplasma gondii* genotypes identified in oocysts shed cats in Germany. Int J Parasitol 40: 285-292.
46. **Huang X, Xuan X, Kimbita EN, Battur B, Miyazawa T, Fukumoto S, Mishima M, et al. 2002.** Development and evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay with recombinant SAG2 for diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in cats. J Parasitol 88: 804-807.
47. **Jones JL, Dubey JP. 2010.** Waterborne toxoplasmosis - Recent developments. Exp Parasitol 124: 10-25.
48. **Khan A, Taylor S, Su C, Sibley LD, Paulsen I, Ajioka JW. 2007.** Genetics and genome organization of *Toxoplasma gondii*. In: Ajioka JW, Soldati D (eds). *Toxoplasma* molecular and cellular biology. United Kingdom: Horizon Bioscience. p 193-207.
49. **Kijlstra A, Jongert E. 2008.** Control of the risk of human toxoplasmosis transmitted by meat. Int J Parasitol 38: 1359-1370.
50. **Kim HY, Kim YA, Kang S, Lee HS, Rhie HG, Ahn HJ, Nam HW, et al. 2008.** Prevalence of *Toxoplasma gondii* in stray cats of Gyeonggi-do, Korea. Korean J Parasitol 46: 199-201.
51. **Kniel KE, Lindsay DS, Sumner SS, Hackney CR, Pierson MD, Dubey JP. 2002.** Examination of attachment and survival of *Toxoplasma gondii* oocysts on raspberries and blueberries. J Parasitol 88: 790-793.
52. **La Croix NC. 2005.** Ocular manifestations of systemic disease in cats. Tech Small Anim Pract 20: 121-128.
53. **Lahmar I, Guinard M, Sauer A, Marcellin L, Abdelrahman T, Roux M, Mousli M, et al. 2010.** Murine neonatal infection provides an efficient model for congenital ocular toxoplasmosis. Exp Parasitol 124: 190-196.
54. **Lamberton PHL, Donnelly CA, Webster JP. 2008.** Specificity of the *Toxoplasma gondii* altered behaviour to definitive versus non-definitive host predation risk. Parasitol 135: 1143-1150.
55. **Lappin MR, Marks A, Greene CE, Collins JK, Carman J, Reif JS, Powell CC. 1992.** Serologic prevalence of selected infectious diseases in cats with uveitis. J Am Vet Med Assoc 201: 1005-1009.
56. **Lee JY, Lee SE, Lee EG, Song KH. 2008.** Nested PCR-based detection of *Toxoplasma gondii* in German shepherd dogs and stray cats in South Korea. Res Vet Sci 85: 125-127.
57. **Lindsay DS, Blagburn BL, Dubey JP. 1997.** Feline toxoplasmosis and the importance of the *Toxoplasma gondii* oocyst. Parasitol 109: 448-461.
58. **Lindsay DS, Collins MV, Holliman D, Flick GJ, Dubey JP. 2006.** Effects of high-pressure processing on *Toxoplasma gondii* tissue cysts in ground pork. J Parasitol 92: 195-196.
59. **Lopes AP, Cardoso L, Rodrigues M. 2008.** Serological survey of *Toxoplasma gondii* infection in domestic cats from northeastern Portugal. Vet Parasitol 155: 184-189.
60. **Macrì G, Sala M, Linder AM, Pettrossi N, Scarpulla M. 2009.** Comparison of indirect fluorescent antibody test and modified agglutination test for detecting *Toxoplasma gondii* immunoglobulin G antibodies in dog and cat. Parasitol Res 105: 35-40.
61. **Martínez-Fernández AR, Fuentes I, Rodríguez M, Domingo CJ. 1998.** Toxoplasmosis. Medicine 7: 3760-3766.

62. **Meireles LR, Galisteo AJ, Pompeu E, Andrade HF. 2004.** *Toxoplasma gondii* spreading in an urban area evaluated by seroprevalence in free-living cats and dogs. *Trop Med Int Health* 9: 876-881.
63. **Meunier V, Jourda S, Deville M, Guillot J. 2006.** Prevalence of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in serum and aqueous humor samples from cats with uveitis or systemic diseases in France. *Vet Parasitol* 138: 362-365.
64. **Mie T, Pointon AM, Hamilton DR, Kiermeier A. 2008.** A qualitative assessment of *Toxoplasma gondii* risk in ready-to-eat small goods processing. *J Food Prot* 71: 1442-1452.
65. **Millán J, Cabezón O, Pabón M, Dubey JP, Almería S. 2009.** Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in feral cats (*Felis silvestris catus*) in Majorca, Balearic Islands, Spain. *Vet Parasitol* 165: 323-326.
66. **Miró G, Montoya A, Jiménez S, Frisuelos C, Mateo M, Fuentes I. 2004.** Prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* and intestinal parasites in stray, farm and household cats in Spain. *Vet Parasitol* 126: 249-255.
67. **Montoya A, Miró G, Mateo M, Ramírez C, Fuentes I. 2009.** Detection of *Toxoplasma gondii* in cats by comparing bioassay in mice and polymerase chain reaction (PCR). *Vet Parasitol* 160: 159-162.
68. **Montoya J, Remington J. 2004.** *Toxoplasma gondii*. En: Mandell GL, Douglas GR, Bennett J (eds). *Enfermedades infecciosas, principios y práctica*. 5° ed. EEUU: Médica Panamericana. p 3452-3487.
69. **Morales JT, Noé NM, Falcón NP, Chávez AV. 2009.** Presencia de gatos como factor de riesgo para infecciones por *Toxoplasma gondii* en canes. *Rev Inv Vet Perú* 20: 128-133.
70. **Mosallanejad B, Malmasi A, Mohebbali M, Tabatabayi M. 2007.** Anterior uveitis in a kitten infected with *Toxoplasma gondii* (Tehran strain). *Iranian J Vet Res* 8: 91-93.
71. **Moura L, Kelly P, Krecek RC, Dubey JP. 2007.** Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in cats from St. Kitts, West Indies. *J Parasitol* 93: 952-953.
72. **Nicolle C, Manceaux L. 1908.** Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. *CR Seances Acad Sci* 147: 763-766.
73. **Omata Y, Terada K, Taka A, Isamida T, Kanda M, Saito A. 1997.** Positive evidence that anti-*Toxoplasma gondii* IgA antibody exists in the intestinal tract of infected cats and exerts protective activity against the infection. *Vet Parasitol* 73: 1-11.
74. **Oyola LM, Martínez WH, Góngora A, Parra JL. 2006.** Encuesta seroepidemiológica transversal a *Toxoplasma gondii* en médicos veterinarios del municipio de Villavicencio, Meta. *Rev Orinoquia* 10(1): 50-56.
75. **Pappas G, Roussos N, Falagas ME. 2009.** Toxoplasmosis snapshots: Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol* 39: 1385-1394.
76. **Pena HFJ, Soares RM, Amaku M, Dubey JP, Gennari SM. 2006.** *Toxoplasma gondii* infection in cats from São Paulo state, Brazil: Seroprevalence, oocyst shedding, isolation in mice, and biologic and molecular characterization. *Res Vet Sci* 81: 58-67.
77. **Petersen E, Dubey JP. 2001.** Biology of toxoplasmosis. In: Joynson DHM, Wreghitt TG (eds). *Toxoplasmosis: A comprehensive clinical guide*. United Kingdom: Cambridge University Press. p 1-42.
78. **Rosenthal B. 2008.** A family tree for *Toxoplasma*. *Agric Res* 56(8): 18-20.
79. **Salant H, Spira DT. 2004.** A cross-sectional survey of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in Jerusalem cats. *Vet Parasitol* 124: 167-177.
80. **Santos TR, Costa AJ, Toniollo GH, Luvizotto MCR, Benetti AH, Santos RR, Matta DH, et al. 2009.** Prevalence

- of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in dairy cattle, dogs, and humans from the Jauru micro-region, Mato Grosso state, Brazil. *Vet Parasitol* 161: 324-326.
81. **Schaap D, Vermeulen AN, Roberts CW, Alexander J. 2007.** Vaccination against toxoplasmosis: current status and future prospects. In: Weiss LM, Kim K (eds). *Toxoplasma gondii*. The model apicomplexan: perspectives and methods. United Kingdom: Academic Press. p 721-759.
 82. **Schares G, Vrhovec MG, Pantchev N, Herrmann DC, Conraths FJ. 2008.** Occurrence of *Toxoplasma gondii* and *Hammondia hammondi* oocysts in the faeces of cats from Germany and other European countries. *Vet Parasitol* 152: 34-45.
 83. **Sharif M, Daryani A, Nasrolahei M, Ziapour SP. 2009.** Prevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in stray cats in Sari, northern Iran. *Trop Anim Health Prod* 41: 183-187.
 84. **Smith B. 2002.** Large animal internal medicine. 3rd ed. California: Ed. Bradford. 1324 p.
 85. **Sohn WM, Nam HW. 1999.** Western blot analysis of stray cat sera against *Toxoplasma gondii* and the diagnostic availability of monoclonal antibodies in sandwich-ELISA. *Korean J Parasitol* 37: 249-256.
 86. **Suárez MH, González AF, Gardón BYQ, Martínez RS. 2005.** Infección y enfermedad por *Toxoplasma gondii* en animales y humanos en 23 años de observación en la provincia de Ciego de Ávila, Cuba. *Rev Biomed* 16: 21-27.
 87. **Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. 2000.** *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol* 30: 1217-1258.
 88. **Tizard I. 1995.** Inmunología veterinaria. 4^o ed. México: Ed. Interamericana. 558 p.
 89. **Varela N. 2001.** La toxoplasmosis en los primates del Nuevo Mundo. *Boletín GEAS* 2(4): 30-35.
 90. **Venturini M, Di Lorenzo C, Castellano M, Unzaga J, Venturini L. 1995.** Detección de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* en gatos mediante las pruebas de inmunofluorescencia y de Aglutinación de látex. *Vet Argentina* 12(111): 48-50.
 91. **Yu J, Ding J, Xia Z, Lin D, Li Y, Jia J, Liu Q. 2008.** Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* in pet dogs and cats in Beijing, China. *Acta Parasitol* 53: 317-319.