

Original

# Seroprevalencia de infección por *Toxoplasma Gondii* en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Cecilia González Vatteone<sup>1</sup>, Laura Aria<sup>2</sup>, María Eugenia Acosta<sup>2</sup>, Isabel Acosta Colmán<sup>3</sup>, Yvalena Arévalo<sup>2</sup>, Nathalia Paola Navarro<sup>1</sup>, Alejandra Rojas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Bioquímica Clínica, San Lorenzo, Paraguay

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Asunción, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Departamento de Producción, San Lorenzo, Paraguay

<sup>3</sup>Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. Hospital de Clínicas. Departamento de Reumatología, San Lorenzo, Paraguay

## RESUMEN

### Fecha de envío

11/11/22

### Fecha de aprobación

28/11/22

### Palabras claves

Lupus Eritematoso Sistémico, Toxoplasmosis, Terapia Inmunosupresora

### Autor para correspondencia

Correo electrónico: maruhetter@yahoo.com.mx (M. E. Acosta)

**Objetivos:** El objetivo del trabajo fue determinar la seroprevalencia de infección por *Toxoplasma gondii* y describir las características clínicas de la actividad lúpica en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) cuyas muestras se encontraban almacenadas en un biobanco de enfermedades autoinmunes y que fueron colectadas entre los años 2013 a 2015.

**Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo, de corte transversal en pacientes con LES. Se recolectaron datos demográficos y clínicos a partir de fichas de pacientes. Se realizó la medición cuali y cuantitativa de anticuerpos IgG anti *Toxoplasma gondii*.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 106 pacientes con LES 88,68% del sexo femenino, cuya mediana de edad fue 31,00 años (RI: 24 – 59). La seroprevalencia de toxoplasmosis observada fue del 72,64%. El tratamiento inmunosupresor más frecuentemente utilizado fue la Hidroxicloroquina y la mayoría (76,19%) utilizó combinación de drogas.

**Conclusión:** Se determinó la seroprevalencia de toxoplasmosis en la población de estudio, encontrándose el resultado cerca del límite superior del rango reportado en estudios realizados en pacientes reumatológicos. Esto evidencia la importancia de la realización de nuevas investigaciones en poblaciones similares y de incluir la determinación de anticuerpos IgG anti *T. gondii* en la rutina de estudios realizados a estos pacientes.

## Seroprevalence of *Toxoplasma Gondii* infection in patients with Systemic Lupus Erythematosus

## ABSTRACT

### Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Toxoplasmosis, immunosuppression therapy

**Objectives:** The purpose of the study was to determine the seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection and to describe the clinical characteristics of lupus activity in patients with Systemic Lupus Erythematosus whose samples were stored in an autoimmune disease biobank and were collected between 2013 and 2015.

**Methodology:** A retrospective, cross-sectional study was conducted in patients with SLE. Demographic and clinical data were collected from patient charts. Qualitative and quantitative measurement of IgG anti-*Toxoplasma gondii* antibodies was performed.

**Results:** The study included 106 patients with SLE, 88.68% female, with a median age of 31.00 years (RI: 24 - 59). The seroprevalence of toxoplasmosis was 72.64%. The most

frequently used immunosuppressive treatment was Hydroxychloroquine and the majority (76.19%) used a combination of drugs.

**Conclusion:** The seroprevalence of toxoplasmosis was determined in the study population, and the result was close to the upper limit of the range reported in studies performed in rheumatologic patients. This shows the importance of carrying out further research in similar populations and of including the determination of IgG anti-*T. gondii* antibodies in the routine studies performed in these patients.

**Corresponding author**

Email:  
maruhetter@yahoo.com.mx  
(M. E. Acosta)

## INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, multisistémica, de etiología desconocida, que afecta mayoritariamente a las mujeres de entre 15 a 45 años de edad. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos y complejos inmunes y la presencia de manifestaciones clínicas diversas, las cuales pueden ser influenciadas por factores genéticos, ambientales e inmunológicos<sup>1-3</sup>. Además, en la severidad de la enfermedad, puede observarse la influencia de factores socioeconómicos y demográficos, así como la presencia de infecciones, que son responsables de entre el 30 a 50 % de la morbilidad y mortalidad de pacientes con LES. Estas infecciones, pueden ser causadas por microorganismos comunes o por oportunistas, entre los que se encuentra el *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), sobre todo debido a la terapia inmunosupresora que reciben estos pacientes<sup>4,5</sup>. Para caracterizar la actividad del LES se utiliza como criterio una medida de la enfermedad activa SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) que según lo recomendado por el American College of Rheumatology y los protocolos internos estima LES activo cuando el SLEDAI del paciente es mayor o igual a 8<sup>6,7</sup>.

Aunque la toxoplasmosis no es frecuente en pacientes que presentan enfermedades autoinmunes, no considerándose por lo general de importancia como causa de infección oportunista, cuando un paciente con LES desarrolla toxoplasmosis pueden presentarse manifestaciones diferentes a las observadas normalmente e inclusive variar entre individuos, dependiendo de varios factores como: genotipo, la fase de la infección (aguda o latente) y la actividad de la enfermedad lúpica<sup>4,8</sup>. Además, el hecho de recibir tratamiento inmunosupresor prolongado puede llevar a mayor probabilidad de infección por *T. gondii*, aumentando la posibilidad de reactivación de toxoplasmosis en pacientes con estadios crónicos<sup>9,10</sup>.

Se han reportado estudios en los que pacientes con LES presentan manifestaciones pulmonar, cerebral y ocular, no descritos comúnmente en los mismos, lo

que evidencia la importancia de considerar a la toxoplasmosis como posible causa de infección oportunista en estos casos<sup>8</sup>. Otro estudio reportó resultados que indicarían una alta probabilidad de que pacientes con LES presenten serología positiva para toxoplasmosis, indicando además que algunos pueden presentar títulos de anticuerpos significativamente altos<sup>11</sup>. Por ello se considera importante la cuantificación de los niveles de anticuerpos en pacientes con LES debido a la inmunosupresión farmacológica que reciben como tratamiento, teniendo en cuenta, que el criterio diagnóstico es diferente al de otros grupos de pacientes como los inmunocompetentes, en los que valores de 0 – 8 UI/ml implican ausencia de inmunidad; de 8 – 200 UI/ml presencia de anticuerpos por infección antigua o fase inicial de la infección y valores mayores a 200 UI/ml sugieren infección actual por *T. gondii*<sup>12</sup>. En los pacientes con LES en cambio, la inmunosupresión farmacológica hace que los valores sugestivos de infección actual por *T. gondii* considerados para pacientes inmunocompetentes deban reducirse, por debajo de 200 UI/ml<sup>13</sup>.

Considerando que a pesar de que toxoplasmosis presenta amplia distribución mundial<sup>14</sup> y ha sido muy estudiada en diferentes tipos de poblaciones, los estudios reportados que tratan de la coexistencia entre LES y toxoplasmosis son escasos y están representados en su mayoría por reporte de casos<sup>10</sup>, el objetivo del presente trabajo fue determinar la seroprevalencia de infección por *T. gondii* y describir las características clínicas de la actividad lúpica en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico cuyas muestras fueron almacenadas en un biobanco y colectadas entre los años 2013-2015. Además, considerando que en Paraguay existen pocos estudios realizados en una población similar, la presente investigación aporta información relevante que podría permitir establecer la importancia de incluir la determinación cuali y cuantitativa de anticuerpos anti *T. gondii* IgG en la rutina de estudios realizados a estos pacientes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional descriptivo de corte transversal. Se seleccionaron a 106 pacientes con LES cuyas muestras se encontraban almacenadas en el Biobanco de enfermedades autoinmunes IMID-PY, colectadas entre los años 2013 a 2015, que firmaron autorización para el uso de sus muestras en investigaciones futuras y además no hubieran recibido tratamiento para toxoplasmosis según registros obtenidos de las fichas clínicas.

Se registraron los datos sobre las variables demográficas y clínicas a partir de las fichas de pacientes. Entre las variables demográficas se consideraron a la edad, el sexo, la procedencia, el nivel de estudios y el nivel de ingresos. Entre las variables clínicas se incluyeron a la actividad del LES (SLEDAI) y el tipo de inmunosupresor recibido en el momento del inicio del tratamiento, incluyendo a: hidroxicloroquina, prednisona, micofenolato, la azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato y tacrolimus.

En cuanto a la variable laboratorial, se realizó la medición cuali y cuantitativa de anticuerpos IgG anti *T.gondii*. Para la obtención de los datos se utilizó el kit Toxo-test IICS método ELISA (IICS-UNA-PY) siguiendo las instrucciones del fabricante. Este kit consta de microplacas sensibilizadas con un antígeno soluble obtenido de taquizoitos de la cepa RH del *T. gondii*. Para la interpretación cualitativa de los resultados se calculó el cut off (promedio de las DO del control negativo + 0,200). Un resultado menor al cut off implicó la no detección de anticuerpos específicos para *T.gondii*, mientras que un resultado mayor al cut off significó la detección de anticuerpos específicos para *T.gondii*.

Para la determinación cuantitativa, el kit Toxo-test IICS método ELISA (IICS-UNA-PY) utilizado, permitió la determinación de anticuerpos IgG anti *T. gondii* en unidades internacionales (UI/ml). Los controles del kit para la determinación de la curva presentaron las siguientes concentraciones de anticuerpos: control positivo I: 40 UI, control positivo II: 140 UI, control positivo III: 230 UI, control negativo: 0 UI.

El valor de los anticuerpos IgG anti *T. gondii* medidos en UI/ml, fue clasificado entre los que presentaron valores por encima y por debajo de 140 UI/ml, atendiendo al diagnóstico diferencial de pacientes con toxoplasmosis<sup>13</sup> que por alguna razón se encuentren con estado de inmunosupresión y considerando a este valor como valor medio de los controles utilizados en el Kit analítico, que para pacientes con inmunosupresión implicarían un valor elevado.

## GESTIÓN DE DATOS

Se aplicó la estadística descriptiva expresando los resultados en forma de frecuencia y medidas de tendencia central y dispersión. Para la exploración y análisis de posibles asociaciones de algunas variables de interés, fue usada la prueba de chi cuadrado, prueba exacta de Fisher a un nivel de significancia de 0,05. Los datos fueron analizados usando el software estadístico Epi-Info versión 7.2.4.0 (CDC, Atlanta, USA).

El trabajo fue aprobado por los Comités Científico y Ético de la Investigación con código P43/2020.

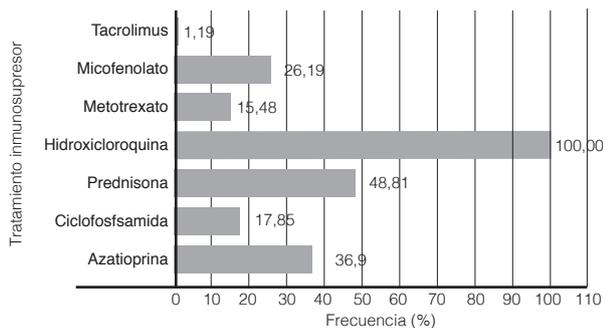
## RESULTADOS

La seroprevalencia de toxoplasmosis observada en pacientes con LES fue del 72,64% (77/106). El 88,68% (94/106) de los pacientes pertenecían al sexo femenino, con una mediana de edad de 31 años (RI: 24 – 59). En cuanto a las demás variables sociodemográficas (procedencia, nivel de estudios y nivel de ingreso), no se contó con los datos correspondientes a la totalidad de la población de estudio. En la Tabla 1 se detallan las características sociodemográficas.

En relación a la medicación suministrada a los pacientes con LES como tratamiento, 81,13% (86/106) de los pacientes presentaron datos al respecto, de los cuales 97,67% (84/86) contaban con algún tipo de medicación inmunosupresora, de manera individual o combinada, destacándose que el 76,19% (64/84) utilizó combinación de drogas. El 100% de los pacientes utilizaba Hidroxicloroquina. Como tratamiento inmunosupresor se emplearon: Azatioprina, Ciclofosfamida, Prednisona, Metotrexato, Micofenolato y Tacrolimus, cuya frecuencia de utilización se puede observar en la Figura 1, observándose que la droga de utilización más frecuente fue la Hidroxicloroquina (100%) y la menos frecuente el Tacrolimus (1,19%).

**Tabla 1** Características sociodemográficas de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico cuyas muestras fueron colectadas entre los años 2013-2015 (n=106).

Variables	n (%)	IC 95%
<b>Sexo</b>	<b>106 (100)</b>	
Masculino	12 (11,32)	5,99 - 18,94
Femenino	94 (88,68)	81,06 - 94,01
<b>Procedencia</b>	<b>66 (62,26)</b>	
Urbana	41 (62,12)	49,34 - 73,78
Rural	25 (37,88)	26,22 - 50,66
<b>Nivel de estudios</b>	<b>65 (61,32)</b>	
Primario	13 (20,00)	11,10-31,77
Bachiller	30 (46,15)	33,70-58,97
Universitario	22 (33,88)	22,57-46,65
<b>Nivel de Ingreso</b>	<b>54 (50,94)</b>	
Hasta un salario mínimo	16 (29,63)	17,98-43,61
Mayor a un salario mínimo	38 (70,37)	56,39-82,02



**Figura 1** Frecuencia de utilización de fármacos para pacientes con LES cuyas muestras fueron colectadas entre los años 2013-2015 (n= 84).

Se realizó la cuantificación de los anticuerpos a los pacientes con serología positiva para toxoplasmosis según la concentración en UI/ml. Se observó una mediana de 125,35 UI/ml (RI: 55,02 – 171,45 UI/ml), con un valor mínimo de 9,34 y un valor máximo de 317,36 UI/ml.

Se clasificó a los pacientes con serología positiva según presentaran o no valores de concentración en UI/ml > 140, considerando el valor de 140 UI/ml como un valor elevado para un paciente con inmunosupresión. Se encontró que el 42,86% (33/77) presentó un valor mayor a 140 UI/ml.

Posteriormente se clasificó a los pacientes con serología positiva según se encontraban recibiendo o no algún tratamiento inmunosupresor. De los 77 pacientes con serología positiva para *T. gondii*, sólo se contó con datos de 63 (81,81%), observándose que 39,68% (25/63) estaban en tratamiento y presentaban una concentración de anticuerpos Ig G anti *T. gondii* por encima de 140 UI/ml. Al evaluar la existencia de diferencia de resultado serológico de toxoplasmosis en los grupos expresados en UI/ml, según el paciente este recibiendo o no algún tratamiento, no se observó diferencia significativa entre los grupos ( $p = 0,1797 > 0,05$ , X2 Fisher). Tabla 2

**Tabla 2** Clasificación de pacientes con LES con serología para Toxoplasmosis IgG mayor y menor a 140 a UI/ml de acuerdo con el tratamiento (n=63).

Tratamiento	Serología para toxoplasmosis en UI/ml		TOTAL
	<140	>140	
SI	36	25	61
NO	0	2	2
TOTAL	36	27	63

$p = 0,1797 > 0,05$ , X2 Fisher

Al clasificar a los 106 pacientes con LES de acuerdo al nivel de SLEDAI se encontró solo el 59,43% (63/106) de datos relacionados con el mismo, presentando actividad el 14,28% (9/63) de los pacientes. De los pacientes que presentaban actividad lúpica, 66,67% (6/9) presentó un resultado positivo para toxoplasmosis. Al evaluar diferencia de actividad lúpica entre pacientes

**Tabla 3** Distribución de la actividad lúpica por serología para toxoplasmosis (n =63)

IgG anti <i>Toxoplasma gondii</i>	Actividad SLEDAI		TOTAL
	Inactivo < 8	Activo $\geq 8$	
Negativo	16	3	19
Positivo	38	6	44
TOTAL	54	9	63

$p = 1,000 > 0,05$ , X2 Fisher

con y sin toxoplasmosis no se observaron diferencias significativas entre los grupos ( $p = 1,000 > 0,05$ , X2 Fisher). Tabla 3

## DISCUSIÓN

La seroprevalencia de anticuerpos IgG anti *T. gondii* observada fue de 72,64 %. La misma se encuentra dentro del rango de valores obtenidos a nivel mundial, donde se observa una variación entre 1 a 99 %, representando Sudamérica la región en la cual se obtuvieron valores más altos<sup>15</sup> y destacando los valores correspondientes a Paraguay, donde se observa una variación entre 23 a 94,3 % dependiendo de la población estudiada. En cuanto a resultados de seroprevalencia de publicaciones con población semejante a la estudiada en la presente investigación, se han reportado resultados que oscilan con frecuencias de toxoplasmosis entre 24,8 a 76,7 % en pacientes con enfermedades reumatológicas, encontrándose nuestro resultado cerca del límite superior de dicho rango<sup>10</sup>. Además, el resultado obtenido en el presente estudio fue superior al reportado en una investigación realizada en China en 820 pacientes con Artritis reumatoidea con un 24,8% de seroprevalencia<sup>16</sup>, así como en otro estudio realizado en pacientes europeos con Artritis Reumatoidea y LES, en el que se obtuvo 36% de seroprevalencia para pacientes con LES<sup>17</sup> y al reportado por Melgarejo y Cols. en un estudio realizado en Paraguay en el año 2020, en 228 pacientes con enfermedades reumatológicas y con indicación de iniciar terapia biológica, en el que se obtuvo un valor de 63,1%<sup>10</sup>.

En relación con las variables sociodemográficas que pueden tener relevancia para pacientes con LES se encuentran: la edad, el sexo, el nivel de escolaridad y el estrato social<sup>18</sup>. En el presente estudio se observó mayor frecuencia de pacientes del sexo femenino y una mediana de edad, que coincide con otros estudios<sup>3,19</sup>, entre los que se destacan al reporte de Enberg y Cols que refiere que el LES se presenta mayoritariamente en mujeres con edad comprendida entre 15 a 45 años<sup>20</sup> y Romero-Moreno y Cols. que menciona una relación mujer a hombre de 8:1 y con un 90% de mujeres que se encuentran en edad reproductiva<sup>21</sup>.

En cuanto a las demás variables sociodemográficas: procedencia, nivel de estudios y nivel de ingreso, no se contó con los datos correspondientes a la totalidad de la población. Sin embargo, al evaluar la procedencia se observó una mayor frecuencia de pacientes del área urbana, lo que, podría actuar como un factor protector de adquirir la infección por *T. gondii*, ya que las condiciones de higiene y la calidad del agua son mejores que en el área rural y los individuos están menos expuestos al contacto con tierra contaminada con oocistos del *T. gondii*. En cuanto al nivel de estudio se observó que la mayoría refirió contar con estudios básicos (primaria y bachiller) que podrían relacionarse con un menor nivel de conocimiento de la toxoplasmosis, sus manifestaciones clínicas y su modo de transmisión<sup>15</sup>.

Este resultado coincide con un estudio realizado por Romero y Cols. en Paraguay en una población de 185 mujeres en edad reproductiva, en el que, al analizar el factor de riesgo: nivel de estudio, se obtuvo mayor seroprevalencia de anticuerpos IgG anti *T.gondii* para mujeres con nivel de estudio básico (83%), frente a 55% correspondiente a aquellas con nivel de estudio superior<sup>15</sup>. En relación al nivel de ingreso, se observó que la mayor proporción refirió percibir un salario mayor al mínimo estipulado para el país, lo que podría ayudar a reducir la exposición al *T. gondii*, ya que un mayor ingreso económico implicaría mejores condiciones de higiene, calidad del agua, hábitos alimentarios y acceso a educación.

Considerando las variables sociodemográficas desde el punto de vista de pacientes con LES, la variable nivel de estudio mayoritariamente básico, coincide con estudios, como el de Vázquez y Cols. que reportó una frecuencia de 66,26 % en una población de 83 pacientes con diagnóstico de LES, así como Ariza y Cols. que, en 78 pacientes con diagnóstico de LES bajo tratamiento médico, observó 61,6% de frecuencia, mencionándose que esto podría incidir en el pronóstico de la enfermedad<sup>3,18</sup>. En relación con los niveles de educación y la condición económica, otros estudios reportaron que la poca educación y baja condición económica se relacionan con la presencia de mayor actividad de la enfermedad<sup>3</sup>.

En relación con la medicación suministrada a los pacientes con LES como tratamiento, se observó que casi la totalidad de los pacientes con datos al respecto se encontraba recibiendo tratamiento farmacológico y que la mayoría utilizó combinación de drogas. Al respecto, la utilización de nuevos fármacos inmunosupresores ha mejorado de manera notable el pronóstico de los pacientes con LES en los últimos tiempos. Sin embargo, el uso de los mismos, sumado a la mayor susceptibilidad que

presentan dichos pacientes, al desarrollo de infecciones comunes, oportunistas o crónicas debido a defectos inmunológicos inherentes a la enfermedad, los predispone a complicaciones e incluso puede llevarlos a la muerte<sup>19,22</sup>.

El hecho de recibir inmunosupresión farmacológica puede implicar además que en estos pacientes sea necesario reducir el valor de corte de 200 UI/ml, por encima del cual se considera que el paciente inmunocompetente tiene infección actual por *T. gondii* a un valor inferior<sup>12,13</sup>. En el presente estudio se consideró para el análisis de posibles relaciones con algunas variables, el valor del control positivo II (valor medio) del kit de reactivo para determinación de anticuerpos de tipo Ig G anti *T. gondii* utilizado.

Los pacientes con serología positiva anti *T. gondii* fueron clasificados de acuerdo a la concentración de anticuerpos atendiendo a resultados de estudios que indican alta probabilidad de que pacientes con LES presenten títulos significativamente altos<sup>11</sup>. Sin embargo, en el presente estudio se observó que la mayoría de los pacientes presentó valores por debajo de 140 UI/ml, lo que indicaría presencia de anticuerpos por infección antigua o fase inicial de infección<sup>12</sup>, no pudiéndose realizar la diferenciación entre dichas posibles situaciones al no realizarse el test de avidéz.

Considerando el grupo de pacientes con serología positiva y valores de anticuerpos IgG mayores o menores a 140 UI/ml, se realizó el análisis de posibles relaciones, según los mismos estén o no recibiendo tratamiento inmunosupresor y según el nivel de actividad SLEDAI, no encontrándose diferencias significativas entre los grupos, lo que podría deberse a que no se contaron con datos de la totalidad de los participantes del estudio para dichas variables.

Como limitaciones se menciona que al ser un estudio retrospectivo, en el que se utilizaron datos colectados con anterioridad al presente estudio y con objetivos diferentes, no se pudo contar con la totalidad de datos de todas las variables sociodemográficas y clínicas, lo que limita la generalización de los resultados y resulta en la necesidad de realizar nuevos estudios con diseño prospectivo de manera a medir todas las variables involucradas en la totalidad de los participantes, así como realizar estudio de avidéz en aquellos pacientes con toxoplasmosis y SLEDAI activo a fin de evaluar si se trata de una reactivación de la toxoplasmosis en un paciente con enfermedad crónica o de una infección aguda. Además, sería importante incluir otras variables importantes en pacientes con diagnóstico del LES como: aborto, depresión o desorden psicológico, valo-

res cardiovasculares, así como evaluar el impacto del tratamiento con terapia biológica en dichos pacientes.

## CONCLUSIÓN

Se determinó la seroprevalencia de toxoplasmosis en la población de estudio, encontrándose el resultado cerca del límite superior del rango reportado en estudios realizados en pacientes reumatológicos. La existencia de escasos estudios poblacionales que tratan sobre la coexistencia entre LES y toxoplasmosis, así como los resultados obtenidos en el presente estudio, evidencian la importancia de la realización de nuevas investigaciones en poblaciones similares y de incluir la determinación de anticuerpos IgG anti *T. gondii* en la rutina de estudios realizados a estos pacientes.

## CONTRIBUCION DE LOS AUTORES

CGV, LA y MEA diseñaron el estudio; CGV, LA y MEA realizaron las determinaciones analíticas; CGV, LA y MEA planificaron los análisis; CGV y NN realizaron los análisis; CGV: escribió el manuscrito original del artículo; LA, MEA, MIA, YA y AR: ayudaron a editar el manuscrito.

## ASPECTOS ÉTICOS

El Proyecto de investigación fue evaluado y aprobado por los Comités Ético y Científico del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, UNA con Código de aprobación N° P43/2020 (11/02/2021).

## BIBLIOGRAFÍA

- Galeano L, Morel Ayala Z, Campuzano de Rolón A. Juvenile Systemic Lupus Erythematosus and hematological compromise. *Rev Paraguaya Reumatol.* 2020;6(1):5–10. DOI: 10.18004/rpr/2020.06.01.5-10
- Acosta Colmán I, Avila G, Acosta ME, Aquino A, Centurión O, Duarte M. Clinical and laboratory manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *Memorias del Inst Investig en Ciencias la Salud.* 2016;14(1):94–104. DOI: 10.18004/mem.iics/1812-9528/2016.014(01)94-109
- Vázquez MA, Rojas E, Losanto J, Bauman K, Acosta ME, Avila G, et al. Características y clínico-epidemiológicas de los pacientes de la cohorte Lupus Paraguay (2013-2014). *Memorias del Inst Investig en Ciencias la Salud.* 2019;17(1):69–74. DOI: .iics/1812-9528/2019.017(01)69-074
- Villalobos Zúñiga MA. Enfermedades Infecciosas En Pacientes Con Lupus Eritematoso Sistémico En El Hospital Calderón Guardia: Caracterización, Incidencia, Profilaxis Y Factores Asociados. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD.* 2011;2(4):21–34. DOI: 10.15517/rc\_ucr-hsjd.v2i4.6524
- Alarcón GS. Infections in Systemic Connective Tissue Diseases: Systemic Lupus Erythematosus, Scleroderma, and Polymyositis/Dermatomyositis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20(4):849–75. DOI: 10.1016/j.idc.2006.09.007

- Reis AD, Mudinutti C, De Freitas Peigo M, Leon LL, Costallat LTL, Rossi CL, et al. Active human herpesvirus infections in adults with systemic lupus erythematosus and correlation with the SLEDAI score. *Adv Rheumatol.* 2020;60(1). DOI: 10.1186/s42358-020-00144-6
- Oke V, Gunnarsson I, Dorschner J, Eketjäll S, Zickert A, Niewold TB, et al. High levels of circulating interferons type I, type II and type III associate with distinct clinical features of active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):1–11. DOI: 10.1186/s13075-019-1878-y
- Furuya H, Ikeda K, Iida K, Suzuki K, Furuta S, Tamachi T, et al. Disseminated toxoplasmosis with atypical symptoms which developed with exacerbation of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019;28(1):133–6. DOI: 10.1177/0961203318815583
- Zhang J, Qin X, Zhu Y, Zhang S, Zhang XW, Lu H. Mechanism of dexamethasone in the context of *Toxoplasma gondii* infection. *Parasitology.* 2017;144(11):1551–9. DOI: 10.1017/S0031182017001111
- Melgarejo P, Cabrera N, Ovando F, Avila-Pedretti G. Seroprevalencia de chagas y toxoplasmosis en pacientes con enfermedades reumatológicas. Informe preliminar. *Rev Paraguaya Reumatol.* 2020;6(2):79–84. DOI: 10.18004/rpr/2020.06.02.79-84
- Wilcox MH, Powell RJ, Pugh SF, Balfour AH. Toxoplasmosis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(4):254–7. DOI: 10.1136/ard.49.4.254
- Santoscoy G, Nicola G, Montoya H, Muñoz C, Santoscoy A, Santoscoy LA. Valores de referencia de anticuerpos anti *Toxoplasma gondii* IgG e IGM en sangre [Internet]. Unidad de Patología Clínica. 2021. Available from: <https://upc.com.mx/examen/v/130>
- Montoya MT, Gomez JE, Castaño JC, Marx C, Aubert D, Bonhomme A, et al. Avances diagnósticos en Toxoplasmosis. *Acta Médica Colomb.* 1996;21:127–38.
- Bobić B, Villena I, Stillwaggon E. Prevention and mitigation of congenital toxoplasmosis. Economic costs and benefits in diverse settings. *Food Waterborne Parasitol.* 2019;16:1–11. DOI: 10.1016/j.fawpar.2019.e00058
- Romero DA, González-Vatteone C, Guillen I de, Aria L, Meza T, Rojas A, et al. Seroprevalence and associated risk factors of toxoplasmosis among women in reproductive age who attended district Hospital of Lambaré, Paraguay. *Memorias del Inst Investig en Ciencias la Salud.* 2018;15(3):83–8. DOI: 10.18004/mem.iics/1812-9528/2017.015(03)83-088
- Tian AL, Gu YL, Zhou N, Cong W, Li GX, Elsheikha HM, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in arthritis patients in eastern China. *Infect Dis poverty.* 2017;6(1):153. DOI: 10.1186/s40249-017-0367-2
- Fischer S, Yinon NA. *Toxoplasma gondii*: bystander or cofactor in rheumatoid arthritis. *Immunol Res.* 2013;56:287–92. DOI: 10.1007/s12026-013-8402-2
- Ariza K, Isaza P, Gaviria AM, Quiceno JM, Vinaccia S, Alvarán L, et al. Calidad de vida relacionada con la salud, factores psicológicos y fisiopatológicos en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico -LES. [Health-related quality of life, psychological and pathophysiological factors in patients with diagnosis o. *Ter Psicológica.* 2010;28(1):27–36. DOI: 10.4067/S0718-48082010000100003.
- Fontclara L, Bianco H. Factores de riesgo de mortalidad en Pacientes Con Lupus Eritematoso Cuidados Intensivos. *Rev Paraguaya Reumatol.* 2015;1(2):99–107.
- Enberg G. M, Kahn C. M, Goity F. C, Villalón S. MV, Zamorano R. J, Figueroa E. F. Infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Med Chil.* 2009;137(10):1367–74. DOI: 10.4067/s0034-98872009001000014
- Romero-Moreno JR, Ramírez-Villafaña M, González-Ponce F, González-López L. Síndrome metabólico en lupus eritematoso sistémico. *El Resid.* 2014;9(3):116–23.
- Cabral M, Carpinelli M, Giménez V, Rovira C, Ferreira L. Perfil inmunológico, enfermedades infecciosas y no infecciosas en un grupo de pacientes paraguayos con lupus eritematoso sistémico(LES). *Memorias del Inst Investig en Ciencias la Salud.* 2007;5(2):6–10.