

Original

# Seroprevalencia de Chagas y Toxoplasmosis en pacientes con enfermedades Reumatólogicas. Informe Preliminar

Patricia Melgarejo<sup>1</sup>, Natalia Cabrera<sup>2</sup>, Fátima Ovando<sup>3</sup>, Gabriela Avila-Pedretti<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Previsión Social, Servicio de Reumatología, Villarrica, Paraguay

<sup>2</sup> Sociedad Paraguaya de Reumatología, Asunción, Paraguay

<sup>3</sup> Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Servicio de Infectología, Asunción, Paraguay

<sup>4</sup> Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Servicio de Reumatología, Asunción, Paraguay

## RESUMEN

**Fecha de envío**

20/10/20

**Fecha de aprobación**

30/10/20

**Palabras claves**

Enfermedad de Chagas,  
Toxoplasmosis, Terapia  
biológica

**Introducción:** El uso de las terapias biológicas (TB) ha sido asociado a un mayor riesgo para el desarrollo de diferentes tipos de infecciones. En este sentido, es fundamental el desarrollo de estrategias para su prevención y tratamiento en los pacientes con enfermedades reumatólogicas tratados con estos agentes. Actualmente existe escasa información sobre la seroprevalencia de la enfermedad de Chagas (EC) y de toxoplasmosis en pacientes con enfermedades reumatólogicas.

**Objetivo:** Analizar la seroprevalencia de EC y de toxoplasmosis en pacientes con enfermedades reumatólogicas en planes de iniciar una TB

**Metodología:** Estudio retrospectivo de pacientes con enfermedades reumatólogicas (artritis reumatoide (AR), espondiloartritis (EspA), colagenopatías) en planes de iniciar una TB en el Servicio de Reumatología del Hospital Central del IPS. Se registraron variables clínicas, epidemiológicas, serológicas y relacionadas con el tratamiento. Se analizó la frecuencia de serología positiva para EC y toxoplasmosis y se estudió la asociación con las variables recogidas. Se consultó el registro BIOBADAGUAY para valorar la evolución clínica de los pacientes posterior al inicio de la TB.

**Resultados:** Se incluyó a 228 pacientes (AR=176, EspA=43, Colagenopatía=9) en planes de iniciar una TB. De estos el 74,6% eran mujeres con una edad media de  $46,2 \pm 13,6$  años. La seroprevalencia de Chagas fue de 2,9% y de toxoplasmosis 63,1%. No se observó asociación significativa con las variables analizadas.

**Conclusión:** La seroprevalencia de toxoplasmosis y EC fue similar a lo descrito en estudios poblacionales de nuestro país y de la región, por lo que deben ser consideradas en pacientes en planes de iniciar un tratamiento inmunosupresor, sobre todo en pacientes originarios de países en vías de desarrollo. En nuestra serie de pacientes, no se ha constatado una reactivación de la enfermedad posterior al inicio de la TB.

**Seroprevalence of Chagas and Toxoplasmosis in patients with Rheumatic Diseases.  
Preliminary report**

## ABSTRACT

**Keywords**

Chagas disease, Toxoplasmosis, Biological Therapy.

**Introduction:** The use of biological therapy has been associated with an increased risk for different types of infections. In this sense, the development of strategies for prevention and treatment of infections in patients with rheumatic diseases with biological therapy is essen-



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons

tial. Currently there is little information on the seroprevalence of Chagas disease (CD) and toxoplasmosis in patients with rheumatic diseases.

**Objective:** To analyze the seroprevalence of CD and toxoplasmosis in patients with rheumatic diseases in plans to start BT.

**Methodology:** Retrospective study of patients with rheumatic diseases with criteria to start a BT in the Rheumatology Service of the IPS Central Hospital. Clinical, epidemiological, serological and treatment-related variables were recorded. The frequency of positive serology for CD and toxoplasmosis was analyzed and the association with the collected variables was studied.

**Results:** 228 patients were included (RA = 176, Sp = 43, Collagenopathy = 9), 74.6% were women with a mean age of 46.2 years. Chagas seroprevalence was 2.9% and toxoplasmosis 63.1%. No significant associations were identified with the analyzed variables.

**Conclusion:** The seroprevalence of toxoplasmosis and Chagas disease was similar to that described in studies of the general population of our country and the region, so it is important to always keep them in mind especially in developing countries.<sup>1Q</sup> In the present study, a reactivation of the disease after the onset of BT was not found. enthesitis involvement in patients with spondyloarthritis

**Corresponding author**

Email:  
magavila@ips.gov.py  
(G. Avila-Pedretti)

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de chagas (EC) y la toxoplasmosis, son enfermedades parasitarias de distribución mundial, ocasionadas por el *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) y por el *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) respectivamente<sup>1,2</sup>. Ambas entidades se caracterizan por la posibilidad de presentar fases crónicas y de reactivación. La reactivación, puede ocurrir cuando se presenta un estado de inmunosupresión, como con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en pacientes con trasplante de órganos y con el uso de terapias que actúan sobre diferentes componentes del sistema inmune como las terapias biológicas (TB)<sup>1,3,4</sup>.

El tratamiento de los pacientes con enfermedades reumatólicas, como las artritis inflamatorias crónicas (i.e. artritis reumatoide y las espondiloartritis) y las colágenopatías (i.e. lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, miositis inflamatoria idiopática etc) generalmente se basa en el uso de fármacos con acción en el sistema inmune. Estos fármacos modifican la evolución de la enfermedad reumatólica, pero a su vez aumentan el riesgo de reactivación y progresión de la EC y de la toxoplasmosis en los pacientes que se presentan con estadios crónicos<sup>4</sup>.

Existe escasa información sobre la seroprevalencia de la EC y de la toxoplasmosis en pacientes con enfermedades reumatólicas, así como de la necesidad de realizar un cribado para determinar su presencia antes del inicio de un tratamiento inmunosupresor<sup>1,4</sup>.

El objetivo del estudio, es analizar la frecuencia de seroprevalencia para EC y toxoplasmosis en pacientes con enfermedades reumatólicas y en planes de ini-

ciar una TB, además de describir las principales características sociodemográficas de los pacientes y su asociación con la seroprevalencia de ambas entidades.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de pacientes con enfermedades reumatólogicas con indicación de iniciar una TB en el Servicio de Reumatología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social (Paraguay).

Los datos fueron obtenidos de los registros clínicos de los pacientes, durante el periodo comprendido entre el 01 de octubre del año 2014 y el 01 de octubre del año 2019. De forma asociada se consultó el registro internacional BIOBADAGUAY para evaluar la evolución de los pacientes con serología positiva que iniciaron una TB. Este es un registro prospectivo de pacientes con enfermedades reumatólicas en tratamiento con agentes biológicos (<https://biobadaguay.ser.es/>).

Se incluyó a los pacientes que cumplían con los criterios de artritis reumatoide (AR) de la American College of Rheumatology (ACR)<sup>5</sup> y/o ACR-EULAR 2010<sup>6</sup>. Los criterios ASAS para espondiloartritis (Esp) axial y periférica<sup>7,8</sup> y para las colágenopatías los criterios establecidos según el tipo de enfermedad a la que correspondiera.

Se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas y del protocolo de estudio de los pacientes, previo al inicio de la TB. Se registraron variables socio-demográficas (i.e. edad, sexo, procedencia, años de

estudio, estrato social según la escala de estratificación social de Graffar<sup>9</sup>, variables asociadas a la enfermedad (i.e. diagnóstico, presencia del factor reumatoide [FR], anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado [ACPA], presencia del HLA B27, actividad de la enfermedad al inicio de la TB, considerando los criterios definidos para cada una de las entidades)<sup>10-12</sup>, variables asociadas al tratamiento (i.e. tipo de TB) y el resultado de la serología para EC y toxoplasmosis. El presente estudio se realizó de acuerdo con las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki.

### Análisis estadístico

Las variables analizadas fueron almacenadas en una planilla electrónica y posteriormente analizadas con el software R versión 3.4.2<sup>13</sup>. Las variables cuantitativas se presentaron como medias, con sus correspondientes desviaciones estándar, y las cualitativas como frecuencias y porcentajes respectivos. Para analizar posibles asociaciones de las variables con el riesgo para toxoplasmosis y EC, fue utilizada la prueba de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher, según corresponda. Se utilizó además el test de ANOVA para las comparaciones correspondientes. Se consideró significativo a un valor de p menor a 0,05.

## RESULTADOS

### Descripción de la población

Se incluyeron en total a 228 pacientes con enfermedades reumatológicas y con indicación de iniciar una TB. De estos, 176 (77,2%) tenían diagnóstico de AR, 43 (18,9%) de Esp y 9 (3,9%) de colagenopatías. En el grupo de pacientes con diagnóstico de Esp, se objetivó que 38 (38/43 = 88,4%) correspondían a espondilitis anquilosante, 3 (3/43 = 6,9%) a artritis psoriásica y 2 (2/43 = 4,6%) asociada a enfermedad inflamatoria intestinal. En relación a las colagenopatías, 8 pacientes cumplían con los criterios para lupus eritematoso sistémico y un paciente de polidermatomiositis. Las características sociodemográficas de la población, considerando los diferentes diagnósticos se presentan en la Tabla 1.

En cuanto a la procedencia de los pacientes, 157 (68,8%) provenían de Capital y Departamento Central y 71 (31,2%) de área del interior del país. La localización rural o urbana no fue consignada en los expedientes clínicos. Se obtuvo información sobre el estrato social de 180 pacientes: 35 (15,4%) correspondían a un estrato social medio, mientras que 31 (13,6%), 8 (3,5%) y 6 (2,6%) pacientes correspondían a estrato social medio alto, medio bajo y alto respectivamente.

**Tabla 1** Características sociodemográficas de la población analizada.

Variables	Total (n = 228)	AR (n=176)	EsP (n=43)	Colageno- patías (n=9)
Edad <sup>a</sup>	46,2 (13,6)	47,2 (12,3)	43,7 (15,5)	40,3 (13,3)
Sexo femenino, n (%)	170 (74,6)	148 (84)	15 (34,8)	7 (77)
Duración de la enfermedad <sup>a</sup>	8,0 (7,6)	9,2 (8,1)	3,8 (3,2)	5,1 (4,2)
Años de estudio <sup>a</sup>	13,9 (4,2)	13,9 (4,2)	14,4 (3,3)	ND

AR: artritis reumatoide, EsP: espondiloartropatías, ND: Datos no disponibles. a: corresponde al valor de la variable en años

Nota: Los valores presentados representan la media con su correspondiente desviación estándar a menos que se indique lo contrario.

Del total de pacientes con AR (n = 176), el 77,7% presentaba positividad para el FR y el 85,7% para los ACPA. La actividad de la enfermedad, determinada por el índice DAS28 (*disease activity score*)<sup>10</sup> fue de  $5,07 \pm 1,2$ .

En el grupo de las Esp, 7 de 11 pacientes presentaban HLA-B27 positivo. En relación a la actividad de la enfermedad, en los pacientes que presentaban afectación mixta o periférica, se utilizó el DAS28 y en los pacientes con afectación axial el BASDAI (*Bath ankylosing spondylitis disease activity index*)<sup>12</sup>. Se objetivó una media de  $4,5 \pm 0,8$  y un valor medio de  $5,83 \pm 1,9$  para cada índice, respectivamente.

Todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentaban actividad renal y el paciente con polidermatomiositis actividad pulmonar.

En relación a las TB indicadas, la más frecuentemente indicada fue el adalimumab, seguido del etanercept, para la AR (n= 70 y n= 57, respectivamente). Rituximab se indicó en todos los casos de las colagenopatías (n=9). En la Tabla 2 se presenta la distribución de las TB, considerando los diagnósticos Serología para Chagas.

La información sobre la serología para EC se obtuvo en 176 expedientes clínicos. De estos, 171 (75%) fueron negativos y 5 (2,9%) fueron positivos. La distribución de la población analizada, considerando los diagnósticos y la serología para EC se presenta en la Tabla 3. No se observó una asociación significativa entre el resultado de la serología para EC con la edad de los pacientes (*p* - valor = 0,05), el sexo (*p* - valor = 0,93), la procedencia (*p* - valor = 0,17), el FR (*p* - valor = 0,43),

**Tabla 2** Distribución de la población considerando el tratamiento biológico indicado.

Terapia biológica	Total (n = 228)	AR (n=176)	EsP (n=43)	Colageno- patías (n=9)
Adalimumab	105 (46,1%)	70 (39,8%)	35 (81,4%)	0
Etanercept	65 (28,9%)	57 (32,4%)	8 (18,6%)	0
Rituximab	14 (6,1%)	5 (3,4%)	0	9 (100%)
Tocilizumab	43 (18,9%)	43 (24,4%)	0	0

AR: artritis reumatoide, EsP: espondiloartritis

**Tabla 3** Distribución de la población considerando los diagnósticos y serología para la Enfermedad de Chagas.

Diagnóstico	Serología para Chagas	
	Positiva	Negativa
Artritis reumatoide	2 (1,5%)	132 (98,5%)
Espundiloartritis	0 (0%)	33 (100%)
Colagenopatías	3 (33,3%)	6 (66,7%)

Nota: el cálculo del porcentaje se ha realizado sobre 134 pacientes con artritis reumatoide, 33 pacientes con espondiloartritis y 9 pacientes con colagenopatías que contaban con la información necesaria en los expedientes.

los ACPA ( $p$ -valor = 0,48), la actividad de la enfermedad ( $p$ -valor = 0,17), ni con el estrato social ( $p$ -valor = 0,91).

### Serología para toxoplasmosis

Con relación a la toxoplasmosis, el 63,1% de los pacientes presentaron positividad para la inmunoglobulina G (IgG) mientras que el 1,9% para la inmunoglobulina M (IgM). En la tabla 4 se presenta la distribución de la población considerando el resultado serológico. No se observó una diferencia significativa en el resultado serológico entre los grupos de pacientes analizados ( $p$ -valor = 0,74).

**Tabla 4** Distribución de la población considerando la serología para toxoplasmosis.

Población	Toxoplasmosis			
	IgG		IgM	
	Positiva	Negativa	Positiva	Negativa
Total <sup>a</sup>	65 (63,1%)	38 (36,9%)	2 (1,9%)	104 (98,1%)
Artritis reumatoide <sup>b</sup>	53 (66,2%)	27 (33,8%)	1 (1,2)	81 (98,8%)
Espundiloartritis <sup>c</sup>	11 (55,0%)	9 (45,0%)	1 (4,8%)	20 (95,2%)
Colagenopatías <sup>d</sup>	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0%)	3 (100%)

a. Los porcentajes corresponden al cálculo realizado sobre 103 pacientes que tenían la información requerida para la IgG y 106 pacientes para la IgM

b. Los porcentajes corresponden al cálculo realizado sobre 80 pacientes que contaban con la información para la IgG y 82 para la IgM

c. Los porcentajes corresponden al cálculo realizado sobre 20 pacientes que contaban con la información para la IgG y 21 para la IgM

d. Los porcentajes corresponden al cálculo realizado sobre 3 pacientes que contaban con la información para la IgG e IgM

Al analizar las variables clínicas asociadas a la presencia de IgG para toxoplasmosis, no se observó una asociación significativa con el sexo ( $p$ -valor = 0,86), procedencia ( $p$ -valor = 0,07), la positividad del FR ( $p$ -valor = 0,23), la presencia de ACPA ( $p$ -valor = 0,05) o el estrato social ( $p$ -valor = 0,11). Al analizar la presencia de IgM para toxoplasmosis, no se observó una asociación significativa con el sexo ( $p$ -valor = 0,72), la positividad del factor reumatoide ( $p$ -valor = 0,71), la presencia de ACPA ( $p$ -valor = 0,11) o el estrato social ( $p$ -valor = 0,25).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizó la seroprevalencia de EC y de toxoplasmosis en 226 pacientes con

enfermedades reumatólogicas en tratamiento inmunosupresor y con indicación de iniciar una TB en un centro de referencia. En esta población se constató que la seroprevalencia de EC fue de 2,9% y de toxoplasmosis 63,1% al considerar la positividad de la IgG.

### Enfermedad de Chagas

En estudios nacionales, se ha descrito una frecuencia variable de EC que oscila entre el 1,4 al 9,4%. La variación en los valores presentados podría estar explicada por las diferentes poblaciones analizadas (i.e. mujeres embarazadas, pacientes con VIH, información de los bancos de sangre a nivel país) así como las diferencias en la localización geográfica de cada uno (i.e. departamento de Cordillera, Asunción y departamento Central, datos a nivel nacional)<sup>14-16</sup>.

La coexistencia de enfermedades reumatólogicas y EC ha sido poco descrita en publicaciones, por lo que la mayoría de las mismas se basan en reportes de casos<sup>3,4</sup>. Cabe mencionar que un estudio realizado en tres Unidades de medicina Tropical de Barcelona<sup>1</sup>, se objetivó que, de los 1823 pacientes identificados con EC, 38 (2%) presentaban algún tipo de inmunosupresión y de estos 14 (0,76%) presentaban una enfermedad autoinmune. Probablemente el número de artículos científicos que analicen la seroprevalencia de EC en pacientes con inmunosupresión irá en aumento con los años. Esto podría verse secundariamente al mayor conocimiento sobre las patologías autoinmunes y al acceso a nuevas terapias que van siendo desarrolladas para este grupo de patologías.

Los pacientes con serología positiva para EC del presente estudio fueron derivados al Servicio de Infectología, para su evaluación. Para la confirmación del diagnóstico, se aplicaron dos técnicas diferentes (ELISA, IFI) y posteriormente se determinó la afectación orgánica previa a la determinación del tratamiento a ser implementado.

### Toxoplasmosis

La infección por el *T. gondii* sigue siendo considerado un importante problema de salud a nivel mundial<sup>17,18</sup>. En Paraguay, la seroprevalencia de toxoplasmosis determinada por la presencia de anticuerpos IgG específicos contra el *T. gondii* varía entre el 23% y el 94,3% según la población analizada (i.e. mujeres embarazadas, pacientes inmunosuprimidos)<sup>15,19</sup>.

La infección por el *T. gondii* es conocida mundialmente, pero existen escasos estudios que analicen su frecuencia, estrategias de tratamiento y seguimiento en pacientes sin VIH y con algún tipo de inmunosupresión. Se han publicado algunas series de casos de pacien-

tes con toxoplasmosis y enfermedades autoinmunes reumatólogicas, pero de forma similar a lo objetivado para la EC, la información en este grupo de pacientes aún es escasa<sup>18</sup>. En las publicaciones que analizan la frecuencia de toxoplasmosis en pacientes con enfermedades reumatólogicas, se observan diferentes valores según el estudio y las entidades analizadas variando entre el 24,8% y el 76,7%. Si bien, el porcentaje descrito varía en cada uno de los artículos consultados, la seroprevalencia obtenida en nuestro estudio se sitúa dentro del rango descrito en la literatura<sup>20-23</sup>.

Considerando que en este estudio se ha evaluado la frecuencia de EC y toxoplasmosis en cada enfermedad reumatólogica analizada, estos resultados deben ser tomados de modo exploratorio, debido al escaso número de pacientes incluidos en cada patología en el estudio y a que la muestra analizada no ha sido seleccionada por una metodología para asegurar representatividad.

Se han descrito reactivaciones de ambas enfermedades en sus fases crónicas posterior al inicio de la TB<sup>4,24-28</sup>. Al momento del análisis de los datos, se ha verificado la información del registro de BIOBADASER, no constatándose una reactivación de la EC ni de toxoplasmosis posterior al inicio de la TB. De forma asociada se ha consultado el historial clínico de los pacientes, en los que no se ha notificado una reactivación de la enfermedad.

En las recomendaciones para el despistaje de enfermedades infecciosas latentes, previo al inicio de una TB no están incluidas la detección de *T. gondii* ni de la EC. Se ha postulado la inclusión de estas dos entidades en protocolos de estudio, no solo en zonas endémicas, si no también considerando el país de origen de los pacientes con residencia en zonas no endémicas<sup>1,18, 28,29</sup>. En el presente estudio, hemos observado que a pesar que la prueba diagnóstica para la detección de toxoplasmosis no es obligatoria en las exploraciones previas al inicio del TB, la misma se ha solicitado frecuentemente para determinar el estado serológico de los pacientes en planes de inicio de una TB. Esto ha facilitado un diagnóstico rápido y eventual tratamiento, en casos de pacientes con serología negativa previa y seroconversión sintomática.

En relación al estudio de la EC, en Paraguay se debería solicitar de manera obligatoria antes de iniciar una TB. De esta forma, se podrá detectar pacientes positivos con algún riesgo de reactivación con el tratamiento inmunosupresor a modo de iniciar un tratamiento oportuno y seguimiento del mismo.

Las limitaciones del presente estudio son las inherentes al estudio retrospectivo: se han podido analizar solo los datos registrados en los expedientes clínicos, no obtuvimos información sobre antecedentes remotos de residir en áreas rurales o de haber recibido transfusiones sanguíneas impidiendo analizar las posibles vías por la que nuestros pacientes resultaron infectados. La diferencia encontrada en el número de pacientes en cada enfermedad, limita la generalización de los resultados, por lo que estudios futuros deberán realizarse para analizar la seroprevalencia entre diferentes entidades, con una metodología dirigida a asegurar una muestra significativa de la población enfocada.

A nuestro conocer, este es el primer estudio en el país que analiza la frecuencia de EC y de toxoplasmosis en pacientes con enfermedades reumatólogicas y con indicación de iniciar una TB. Se ha realizado en un centro especializado, que selecciona a la mayor cantidad de pacientes con necesidad de iniciar una TB, además de permitir un manejo multidisciplinario para el despistaje, tratamiento y seguimiento posterior de los pacientes.

## CONCLUSIÓN

Existe escasa información sobre la seroprevalencia de la EC y de la toxoplasmosis en pacientes con enfermedades reumatólogicas, tanto sobre su despistaje previo al inicio de un tratamiento como del seguimiento posterior, por lo que se recomienda un manejo multidisciplinario para determinar de forma temprana los posibles casos de reactivación de estas enfermedades. Es relevante considerar la inclusión de este despistaje en guías/protocolos de manejo clínico con el fin de que los médicos que indican TB sistematicen la búsqueda activa y dirigida de EC y toxoplasmosis, previamente al inicio de un tratamiento inmunosupresor.

## AGRADECIMIENTOS

A todos los pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social, a todo el plantel médico y a la Dra. Paloma De Abreu coordinadora del Registro Biobadaguay, por la colaboración para el presente estudio.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés relacionado al presente trabajo

## BIBLIOGRAFÍA

1. Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Valerio L, Serre N, Roure S, Treviño B, et al. Immunosuppression and Chagas disease; experience from a non-endemic country. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2015;21(9):854-60.
2. Hosseininejad Z, Sharif M, Sarvi S, Amouei A, Hosseini SA, Nayeri Chegeni T, et al. Toxoplasmosis seroprevalence in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *2018;12(6):e0006545.*
3. Pinazo M-J, Espinosa G, Cortes-Lletget C, Posada EdJ, Aldasoro E, Oliveira I, et al. Immunosuppression and Chagas Disease: A Management Challenge. *PLoS neglected tropical diseases.* 2013;7(1):e1965.
4. Martinez-Perez A, Norman FF, Monge-Maillo B, Perez-Molina JA, Lopez-Velez R. An approach to the management of Trypanosoma cruzi infection (Chagas' disease) in immunocompromised patients. Expert review of anti-infective therapy. *2014;12(3):357-73.*
5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
8. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31.
9. Méndez CH, Méndez MC. Sociedad y estratificación: Método Graffar-Méndez Castellano. caracas, Venezuela. 1994.
10. Prevoo ML, van ,t Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-8.
11. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630-40.
12. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *The Journal of rheumatology.* 1994;21(12):2286-91.
13. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria. Available from: <http://www.R-project.org/>.
14. Meza Acosta G, Cerecetto Meyer H. Seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en embarazadas del departamento de Cordillera en el período 2010-2016 y el comportamiento de la seroprevalencia después de 21 años de la implementación del Programa de Control Prenatal de Chagas. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2019;17(3).
15. San Miguel MC, Ferreira J, Figueredo N, Fleitas D, Canese A. Prevalencia de Toxoplasmosis y Chagas en pacientes con VIH/ SIDA Rev Inst Med Trop. 2010;5(2).
16. Chagas. Available from: <https://www.mspbs.gov.py/senepa-chagas.html>.
17. Wohlfert EA, Blader IJ, Wilson EH. Brains and Brawn: Toxoplasma Infections of the Central Nervous System and Skeletal Muscle. *Trends in parasitology.* 2017;33(7):519-31.
18. Lewis JM, Clifford S, Nsutebu E. Toxoplasmosis in immunosuppressed patients. *Rheumatology (Oxford, England).* 2015;54(11):1939-40.
19. Romero DA, González Vatteone V, de Guillen I, Aria L, Meza T, Rojas A, et al. Seroprevalencia y factores de riesgo asociados a la toxoplasmosis en mujeres en edad reproductiva que acudieron al Hospital Distrital de Lambaré, Paraguay. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2017;15(3):83-8.
20. 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. *2017;6(1):153.*
21. El-Henawy AA, Hafez EAR, Nabih N, Shalaby NM, Mashaly M. Anti-Toxoplasma antibodies in Egyptian rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology international.* 2017;37(5):785-90.
22. Hosseininejad Z, Sharif M, Sarvi S, Amouei A, Hosseini SA, Nayeri Chegeni T, et al. Toxoplasmosis seroprevalence in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases.* 2018;12(6):e0006545-e.
23. Fischer S, Agmon-Levin N, Shapira Y, Porat Katz B-S, Graell E, Cervera R, et al. Toxoplasma gondii: bystander or cofactor in rheumatoid arthritis. *Immunologic Research.* 2013;56(2):287-92.
24. González-Ramos J, Alonso-Pacheco M, Mora-Rillo M, Herranz-Pinto P. Need to screen for Chagas disease and Strongyloides infestation in non-endemic countries prior to treatment with biologics. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;2017.
25. El-Sayed NM, Ismail KA, Badawy AF, Elhasanein KF. In vivo effect of anti-TNF agent (etanercept) in reactivation of latent toxoplasmosis. *Journal of parasitic diseases : official organ of the Indian Society for Parasitology.* 2016;40(4):1459-65.
26. Nardone R, Zuccoli G, Brigo F, Trinka E, Golaszewski S. Cerebral toxoplasmosis following adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2014;53(2):284.
27. Gonzalez-Vicent M, Diaz MA, Sevilla J, Madero L. Cerebral toxoplasmosis following etanercept treatment for idiopathic pneumonia syndrome after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation (PBPC). *Annals of hematology.* 2003;82(10):649-53.
28. Navarrete-Dechant C, Majerson D, Torres M, Armijo D, Patel M, Menter A, et al. Use of tumor necrosis factor alpha (TNF α) antagonists in a patient with psoriasis and Chagas disease. *An Bras Dermatol.* 2015;90(3 Suppl 1):171-4.
29. Lassoued S, Zabraniecki L, Marin F, Billey T. Toxoplasmic chorioretinitis and antitumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(4):262-3.