

Toxoplasmosis cerebral en pacientes con infección por HIV-SIDA.

Revisión selectiva

JOSÉ LUIS SOTO HERNÁNDEZ*

RESUMEN

La toxoplasmosis cerebral es la infección cerebral focal más común en pacientes con SIDA. Puede presentarse en cerca de la tercera parte de los pacientes con SIDA y anticuerpos séricos contra *Toxoplasma gondii*. Su incidencia en autopsias depende de la seroprevalencia local y se ha reportado entre 6 y 47%. Puede ser la manifestación inicial de SIDA o señalar hacia este padecimiento en enfermos con factores de riesgo o cuadro clínico previos negados o no reconocidos. La toxoplasmosis del sistema nervioso central comúnmente es consecuencia de reactivación de la infección adquirida previa, la cual se mantuvo latente por bradizoítos enquistados en el encéfalo u otros órganos hasta la inmunosupresión. La enfermedad establecida sin tratamiento adecuado es rápidamente fatal. El diagnóstico se sospecha por las manifestaciones clínicas características y se sustenta con las anomalías evidentes por tomografía computada del cráneo o imagen por resonancia magnética. Se ha propuesto que la reacción en cadena de polimerasa (PCR) puede ser útil para detectar DNA de *Toxoplasma gondii* en sangre o líquido cefalorraquídeo de estos pacientes. Su utilidad es limitada debido a la imposibilidad de realizar punción lumbar en pacientes con lesiones que producen efecto de masa, y a la negativización de la PCR entre los 7 y 10 días de iniciado el tratamiento. Hasta 70% o más de los casos tienen respuesta clínica favorable bajo tratamiento específico, evidente en la mayoría desde la primera semana.

Palabras clave: toxoplasmosis cerebral, *Toxoplasma gondii*, HIV, SIDA.

ABSTRACT

Cerebral toxoplasmosis is the most common cause of focal brain lesions in patients with AIDS and it may occur in one third of AIDS patients who are seropositive for *Toxoplasma gondii*. In autopsy series the incidence of cerebral toxoplasmosis depends on the seroprevalence in the local population and it has been reported from 6 to 47%. Cerebral toxoplasmosis in our country can be the initial manifestation of AIDS. In some cases the clinical manifestations of cerebral toxoplasmosis may point to the diagnosis of AIDS in patients whose risk factors are unknown or unrecognized. Toxoplasmosis in the central nervous system usually develops by reactivation of a previously acquired infection that has remained latent in the form of encysted bradyzoites in the brain or other organs, until the appearance of severe immunosuppression. Brain toxoplasmosis is a life-threatening disease and without proper treatment rapidly fatal. The diagnosis is suspected by clinical manifestations and supported by imaging studies, CT or MRI of the brain. The use of polymerase chain reaction (PCR) has enabled detection of *Toxoplasma gondii* DNA in blood and cerebrospinal fluid (CSF) in some of these patients, nevertheless lumbar punctures are contraindicated in patients whose brain lesions produce mass effect. Most studies report a negative PCR 7 to 10 days after treatment. Up to 70% of the cases have a complete or partial response to specific therapy with a clear evidence of response in most cases on the first week.

Key words: cerebral toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, HIV, AIDS.

INMUNOPATOGENÉESIS

La infección por *Toxoplasma gondii*, protozooario y parásito intracelular obligado, es asintomática en más del

* Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

Correspondencia: Dr. José Luis Soto H. Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877, CP 14269, México, DF.

Recibido: enero, 1999. Aceptado: enero, 1999.

90% de los niños y adultos inmunocompetentes.^{1,2} Una vez que el sistema inmune controla la etapa proliferativa del parásito (taquizoíto) la infección se delimita a estructuras quísticas en las que el parásito se replica a menor velocidad (bradizoítos). Los quistes tisulares se encuentran distribuidos en todo el organismo, particularmente en el sistema nervioso central, donde persisten en forma latente por el tiempo de vida del sujeto infectado sin provocar ninguna respuesta inflamatoria aparente. Se ha propuesto que la rotura de quistes de

toxoplasma se presenta en forma continua en las personas infectadas, pero que sólo en circunstancias de inmunidad celular deteriorada se desarrolla la encefalitis por toxoplasma.³ Con este enfoque, en el sujeto inmunocompetente existiría una respuesta inmune protectora contra quistes, bradizoítos y taquizoítos resultante de la lisis periódica de quistes en el SNC, este mecanismo mantendría un estímulo eficiente para explicar la persistencia de anticuerpos séricos positivos e inmunidad.⁴ También se ha considerado que la rotura de quistes en tejidos diferentes al SNC puede conducir a la diseminación hematogena del parásito para invadir el SNC y otros sitios como los pulmones, el corazón y el ojo.

El uso de modelos murinos para el estudio de la toxoplasmosis⁵ generó información importante. Entre otros aspectos se ha puesto de relieve que diferencias genéticas en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en la región H2-D podrían correlacionar con la susceptibilidad o resistencia para el desarrollo de encefalitis por toxoplasma.⁶ Ya que el CMH clase I se utiliza para presentar antígenos a las células T CD8+ es muy probable que éstas influyan en la susceptibilidad a la encefalitis toxoplásmica. En la infección experimental los genes de clase I regulan el número de quistes de toxoplasma que se desarrollan en los ratones y esto sugiere que el número de quistes depende de células T CD8+ restringidas por el CMH. Debido a que los genes para el factor de necrosis tumoral (FNT) alfa y linfotóxina (factor de necrosis tumoral beta) se encuentran también en la región H-2D, se ha considerado que diferencias en la producción del FNT alfa influyen en la susceptibilidad o resistencia a la infección por toxoplasma. La administración de interferón gamma recombinante aumenta la supervivencia de ratones infectados con una dosis letal de *Toxoplasma gondii* y disminuye la gravedad de la enfermedad en cepas susceptibles a la infección crónica. Por el contrario, la administración de anticuerpos contra interferón gamma produjo mortalidad en ratones a los que se administró una cepa avirulenta de toxoplasma incapaz de producir enfermedad en controles no tratados con este anticuerpo.⁷ El papel crítico de los linfocitos CD4 como protectores contra el desarrollo de encefalitis por toxoplasma se hace evidente en la correlación estrecha entre el número de células CD4 periféricas y el desarrollo de esta enfermedad. La inhibición en la activación de macrófagos parece también necesaria para el desarrollo de encefalitis por toxoplasma en animales.²

Las cepas de ratones susceptibles de desarrollar encefalitis por toxoplasma muestran, mediante histo-

patología, infiltrados celulares bien desarrollados en las áreas de multiplicación de los parásitos. Se observan también infiltrados perivasculares y áreas de necrosis en sitios con gran densidad parasitaria pero sin formación de abscesos. En ratones con inmunodeficiencia severa combinada que carecen de linfocitos T y B funcionales, la infección experimental por toxoplasma produce lesiones necróticas difusas con poco infiltrado inflamatorio y un gran número de parásitos libres en la periferia de la lesión, bajo ciertas condiciones se forman abscesos con gran cantidad de neutrófilos.⁸

Es posible que la diferencia entre los ratones inmunocompetentes e inmunodeficientes radique en la incapacidad para generar una respuesta inmune contra los parásitos dentro de la lesión inicial, lo que facilita su proliferación incontrolada y la formación de lesiones necróticas extensas.^{2, 8} En los pacientes con SIDA y toxoplasmosis cerebral no tratada los estudios de histopatología de material de biopsia o autopsia han mostrado una gran variabilidad en la magnitud de la respuesta inflamatoria.⁹ Cuando la toxoplasmosis cerebral fue la enfermedad definidora de SIDA, la inflamación intensa se encontró en una serie¹⁰ en 56% de los especímenes, acompañada por proliferación capilar y cápsulas fibrosas en cerca de la mitad de los casos. Los infiltrados celulares estuvieron compuestos en su mayor parte por linfocitos y células plasmáticas. En cambio, cuando la toxoplasmosis cerebral se presentó en pacientes con SIDA terminal la inflamación intensa estuvo presente sólo en 11% de los casos, no se encontraron cápsulas fibrosas y en los infiltrados celulares predominaron los neutrófilos.¹⁰ Estos datos son de importancia para explicar la gran variabilidad del aspecto de las lesiones en los estudios de neuroimagen en los que la captación de sustancias de contraste y la magnitud del edema cerebral asociado dependen de la rotura de la barrera hematoencefálica, de la respuesta inflamatoria, del tipo celular de la misma y de la proliferación capilar perilesional.¹¹

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las lesiones de la toxoplasmosis cerebral pueden ser únicas o múltiples, lo que da lugar a una amplia variación de síntomas y signos, que dependen del número, tamaño y topografía de estas lesiones.¹²⁻¹⁴ Entre los datos clínicos más frecuentes se encuentran: déficit motor, crisis convulsivas (de tipo tardío, es decir, de inicio reciente para los enfermos), alteraciones sensiti-

vas, cambios del estado mental, movimientos anormales y síndromes neuropsiquiátricos.

Característicamente la presentación es subaguda, con dos o más semanas de evolución, los pacientes en el momento del examen neurológico inicial tienen alteraciones focales hasta en 60 a 90% de los casos. Cerca de dos terceras partes de los enfermos sufren alteraciones de las funciones mentales superiores o del estado de conciencia evidenciadas por: confusión, letargia, alucinaciones, psicosis, daño cognitivo grave, disfasia e incluso estado de coma en forma ocasional.

En cerca de la tercera parte de los enfermos las convulsiones son el síntoma que lleva al paciente a buscar atención médica y el déficit motor o sensorial en relación con las crisis focales puede notarse en 60% de los enfermos. Debido a que la localización más frecuente de las lesiones de encefalitis por toxoplasma en la unión córtico subcortical de los hemisferios cerebrales y ganglios basales, la hemiparesia contralateral es el signo focal más común, seguido por afasia, alteraciones sensoriales y movimientos anormales cuyo espectro es muy variado. Se han descrito: temblor, hemicorea, hemibalismo, parkinsonismo, acatisia y distonías focales.^{15, 16}

En presencia de lesiones en el cerebelo o el tallo cerebral hay déficit en los nervios craneales especialmente oculomotores, dismetría, ataxia y vértigo.¹⁷ Se han descrito algunos casos de afección de médula espinal y una forma de encefalitis rápidamente fatal en donde la afección difusa hace difícil considerar el diagnóstico de encefalitis por toxoplasma.¹⁸ Excepcionalmente algunos casos aislados se han presentado simulando complejo demencia-SIDA y en el estudio anatomopatológico se encontró toxoplasmosis.¹⁹ Finalmente, puede haber manifestaciones endocrinas como expresión propia de encefalitis toxoplásmica en etapa aguda o en fase de secuelas con síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética o panhipopituitarismo.²⁰

Los pacientes con toxoplasmosis cerebral como complicación de SIDA característicamente son anérgicos en pruebas cutáneas por disminución en las células CD4, por lo que es frecuente encontrar en la exploración física datos clínicos de otras infecciones oportunistas concomitantes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de encefalitis por toxoplasma puede establecerse por visualización de taquizoítos de *Toxoplasma gondii* o por aislamiento del microorganismo en el material de la lesión obtenido por biopsia

cerebral. Las biopsias cerebrales por procedimiento abierto requieren una intervención quirúrgica formal y no siempre las lesiones se encuentran en sitios de fácil acceso.²¹ Con las biopsias estereotáxicas se obtienen fragmentos de tejido muy pequeños y, en ocasiones, insuficientes para el diagnóstico histológico.²² Por estas razones, así como por el número limitado de hospitales con servicios neuroquirúrgicos, generalmente la biopsia se reserva para los enfermos que no muestran respuesta clínica y los estudios de imagen después de dos semanas de tratamiento antitoxoplasma.^{13,14,21} El aislamiento de *Toxoplasma gondii* en el líquido cefalorraquídeo²³ ha sido de utilidad diagnóstica; sin embargo, en muchos pacientes con lesión focal con efecto de masa y desplazamiento de la línea media la punción lumbar está absolutamente contraindicada. Se ha recuperado también al agente causal en la capa leucocitaria de la sangre periférica. El procedimiento estándar ha sido la inoculación de ratones por vía intraperitoneal, procedimiento laborioso que consume tiempo y requiere el mantenimiento de los animales, lo que lo hace poco práctico para el trabajo rutinario.^{24, 25} En los últimos años se implantaron procedimientos de inoculación de muestras con sospecha de contener toxoplasma en cultivos de líneas celulares como los fibroblastos MRC5 o en células mieloides THP1. En estos sistemas y mediante el uso de inmunofluorescencia indirecta puede demostrarse toxoplasma en pocos días, parece ser tan sensible como la inoculación al ratón.²⁵ Otros métodos diagnósticos se basan en la amplificación de secuencias de ácidos nucleicos del toxoplasma como los genes B1, p30, TGR1, o la secuencia 18S rDNA.²⁶⁻²⁸ Cuando se buscó amplificar DNA de ribosomas de toxoplasma la especificidad de los ribosomas blanco se verificó por la ausencia de amplificación cruzada con DNA humano o murino conteniendo *Plasmodium*, *Cryptosporidium*, *Pneumocystis* y *Cryptococcus* spp, obteniendo, sin embargo, amplificación del DNA de 47 diferentes cepas de toxoplasma.²⁸

En un estudio para comparar la detección de *Toxoplasma gondii* por PCR (reacción en cadena de polimerasa) contra la detección en cultivo de tejidos en LCR y sangre en pacientes HIV positivos efectuado en tres hospitales de Burdeos, Francia²⁸ se incluyeron 72 pacientes, la mayoría en las etapas B y C de la clasificación de SIDA del CDC y con una cuenta promedio de linfocitos CD4 de 54 ± 71 por mm^3 . Los 72 enfermos tenían anticuerpos IgG contra toxoplasma en suero y sólo 4% mostraban anticuerpos de clase IgM positivos. De estos pacientes 60 tenían signos neurológicos, 10

fiebre de origen no precisado y dos uveítis. Se obtuvo LCR de los pacientes que no tenían contraindicación para punción lumbar y se hizo la correlación entre las diversas variables clínicas, de imagen y de respuesta a tratamiento antitoxoplasma específico. En enfermos con signos neurológicos 5 de 60 muestras de sangre y 7 de 60 de LCR fueron positivas por PCR obteniendo un producto de amplificación de 88 pares de bases. Los hemocultivos fueron negativos en todos los casos y sólo un cultivo de LCR fue positivo. Catorce pacientes de este grupo se sometieron a biopsia o necropsia y en cinco se estableció el diagnóstico definitivo de encefalitis por toxoplasma. De éstos se estudiaron con PCR 10 de 14, en los cuales no hubo detección de falsos positivos pero sí un falso negativo. En dos pacientes con uveítis la PCR fue positiva en un caso y en los 10 enfermos con fiebre de origen no determinado la PCR para toxoplasma fue negativa. La sensibilidad para pacientes con cuadro clínico compatible con encefalitis por toxoplasma (13 de 48 en los que se estudiaron sangre y LCR) fue de 77%, con especificidad del 100%, el valor predictivo positivo fue del 100% y el valor predictivo negativo de 92.1%.

Un grupo italiano evaluó 88 muestras de LCR de pacientes con infección por HIV, 56 con lesión cerebral focal y 32 sin éstas. En 6 de 18 pacientes con encefalitis toxoplásmica, pero en ninguno de aquellos con otros padecimientos se encontró reacción de PCR positiva para el gen B1 de *Toxoplasma gondii*. Su sensibilidad fue de 33% y al separar a los enfermos cuyo LCR fue colectado antes de la primera semana de tratamiento, la sensibilidad se elevó al 50%.²⁹

En otra serie de pacientes estudiados con PCR utilizando secuencias del gen B1 y de la región TGR1E de *Toxoplasma gondii* en Alemania, se procesaron muestras de sangre de 20 pacientes con toxoplasmosis cerebral confirmada, diez con sospecha del mismo padecimiento antes y 7 a 10 días después de iniciado el tratamiento específico. Se utilizaron como controles nueve pacientes con historia de toxoplasmosis cerebral seis meses antes y 20 pacientes sin ningún dato de este padecimiento. La PCR dio resultados positivos en cinco de las 20 muestras de pacientes con toxoplasmosis cerebral confirmada. Después de 7 a 10 días de tratamiento específico los resultados de PCR se negativizaron en estos cinco pacientes. El total de las muestras restantes fueron negativas. La sensibilidad fue de 25% con especificidad del 100%.³⁰

Con lo anterior queda claro que la sensibilidad de la PCR tanto en la sangre como en el LCR es baja y que

después de una semana de tratamiento las pruebas positivas se negativizan; de este modo, la prueba puede ser útil para los casos en los que hay síntomas neurológicos o lesiones cerebrales focales, lo que obliga a contar con estudios de neuroimagen para su utilización apropiada. La PCR no es un sustituto para la evaluación cuidadosa del enfermo con SIDA y síntomas neurológicos.

MANEJO

Ya que la encefalitis por toxoplasma generalmente refleja reactivación de infección latente se considera necesario que en todos los individuos con infección por HIV se lleve a cabo la búsqueda de anticuerpos anti-toxoplasma de clase IgG, aquellos con anticuerpos positivos están en riesgo de desarrollar encefalitis por toxoplasma. En un estudio se calculó que 26% de los pacientes infectados con HIV y seropositivos a *Toxoplasma gondii* podrían desarrollar encefalitis por toxoplasma dentro de los primeros dos años posteriores al diagnóstico de SIDA.³¹

Por el contrario, la encefalitis toxoplásmica es poco común en pacientes con infección por HIV-SIDA con anticuerpos antitoxoplasma negativos en el suero.

La tasa de seroconversión para toxoplasma en pacientes infectados por HIV se estimó en Estados Unidos en 0.9% por año;³² sin embargo, el riesgo individual puede estar en relación con la seroprevalencia local, así como con los hábitos personales, costumbres de alimentación, ocupación y residencia urbana o rural.

Para los pacientes infectados por HIV, seronegativos a toxoplasma, la reducción de la infección primaria constituye una medida preventiva. Las recomendaciones generales son:³³

1. Consumir carnes rojas bien cocidas para minimizar el contacto con quistes tisulares. En los rastros del área de Baltimore, Estados Unidos, se encontraron quistes tisulares de toxoplasma en 24% de los cerdos, 9% de los carneros y 1% de las reses muestreadas. Se deben cocinar las carnes a una temperatura interna de 66°C o mayor. Si no se utiliza un termómetro para carne, esto equivale aproximadamente a lo que se denomina carne en término medio o bien cocida (hasta que no se observe color rosado en la parte central). Los hornos de microondas son menos confiables por no producir temperaturas uniformes en el espesor de la carne. En general, la carne previamente congelada a -20°C por 24 horas y las carnes ahumadas o curadas en salmuera se consideran seguras.

2. Para quienes poseen gatos domésticos es conveniente realizar el cambio del arenero de excretas diariamente para descartar ooquistes antes de que almacenen formas maduras infectantes. Aunque algunos estudios en población negativa a HIV mostraron mayor prevalencia de anticuerpos antitoxoplasma en los poseedores de gatos, en personas infectadas por HIV la posesión de gatos no se ha demostrado como factor de riesgo para seropositividad o seroconversión a toxoplasma. Sin embargo, adoptar o manejar animales extraviados o callejeros especialmente pequeños debe prohibirse, ya que es más probable que éstos excreten ooquistes. La persona que cambie el arenero debe lavarse las manos después de hacerlo y evitar la formación de aerosoles al momento de desechar residuos secos. Los gatos tendrán menor riesgo de infectarse con toxoplasma si se mantienen en interiores, se evita que cacen ratones y se les alimenta con productos comerciales enlatados o secos. Conviene también que no consuman carnes crudas o mal cocidas.

3. Para personas con afición a la jardinería el uso de guantes o el lavado cuidadoso de las manos después de estas actividades reduce la posibilidad de ingestión de material contaminado. Las frutas y vegetales contaminados con tierra deben lavarse, pelarse o cocerse antes de su consumo.

Profilaxis primaria

Para prevenir el primer episodio de la enfermedad en pacientes en riesgo por la combinación de cuenta baja de linfocitos CD4 y anticuerpos antitoxoplasma positivos existen amplias evidencias clínicas y experimentales que apoyan la eficacia del trimetoprim-sulfametoxazol, la dapsona y la pirimetamina.

Sobre el trimetoprim-sulfametoxazol análisis retrospectivos y estudios prospectivos han demostrado que a las dosis comunes para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* este medicamento ofrece algún grado de protección contra la encefalitis por toxoplasma.³³ La monoterapia con dapsona se evaluó a dosis de 100 mg dos veces por semana y demostró su eficacia.³⁴ Respecto a la pirimetamina en un estudio francés abierto 44 pacientes HIV positivos con anticuerpos antitoxoplasma y cuenta de CD4 inferior a 100 por mm³ recibieron 50 mg diarios de pirimetamina y 50 mg de ácido fólico dos veces por semana. En los 26 pacientes que toleraron el tratamiento ninguno desarrolló encefalitis por toxoplasma, mientras que 8 (44%) de los que suspendie-

ron el tratamiento por toxicidad y recibieron pentamidina aerosolizada desarrollaron encefalitis por toxoplasma; $P < .001$;³⁵ sin embargo, debe tenerse cuidado con dosis más bajas de pirimetamina ya que el estudio ACTG 154/ANRS 005 en el que la profilaxis consistió en pirimetamina 50 mg más ácido fólico 15 mg, tres veces por semana en pacientes con <200 CD4/mm³ seguidos un año, la incidencia de encefalitis por toxoplasma fue similar en pirimetamina (12%) que en placebo (13%). Sin embargo, en el análisis de los pacientes que no habían suspendido los medicamentos del estudio por efectos adversos (análisis en tratamiento) la incidencia a un año de encefalitis por toxoplasma fue de 4% en pirimetamina vs 12% en placebo, $P < .006$.³⁶

TRATAMIENTO

El cuadro 1 presenta los esquemas de tratamiento comunes para la infección aguda y la profilaxis secundaria de la encefalitis por toxoplasma.³⁷

Es bien conocido que se acepta universalmente la respuesta al tratamiento empírico antitoxoplasma como un criterio que confirma el diagnóstico presuntivo de toxoplasmosis cerebral en pacientes HIV positivos. Fue hasta 1993 que se llevó a cabo un estudio prospectivo para evaluar en términos objetivos el tiempo de respuesta clínica al tratamiento en estos enfermos.¹³ Para este fin se diseñó una escala que incluye 26 signos y síntomas neurológicos que evalúan funciones neurológicas focales y generales y se calificaron numéricamente de 0 hasta 6 puntos. Esta escala se aplicó al ingreso, a los tres y siete días y después semanalmente hasta completar seis semanas. Se incluyeron 49 pacientes que recibieron como tratamiento estándar 200 mg de pirimetamina inicial por vía oral para continuar con 75 mg diarios, 10 mg de leucovorín por día y 600 mg de clindamicina oral cada 6 horas durante seis semanas. El 88% de los pacientes eran del sexo masculino, la mediana de edad fue 35 años y 59% tenían episodios definidores previos de SIDA. A 41 pacientes se hizo conteo de CD4 y 60% tenían cuentas por debajo de 50 CD4 por mm³. Entre los 49 enfermos, 35 (71%) tuvieron respuesta clínica favorable, en 12 (24%) no se obtuvo respuesta y dos casos no fueron evaluables. La mejoría clínica se observó en la mitad de los que finalmente respondieron al tercer día de tratamiento (en 86% al séptimo día y en 91% al día 14 de tratamien-

Cuadro 1. Esquemas de tratamiento para la infección aguda y profilaxis secundaria de la encefalitis por toxoplasma

<i>Infección aguda</i>		
<i>Tratamiento de elección</i>	<i>Alternativas</i>	<i>Comentarios</i>
Pirimetamina 100 mg VO, dosis inicial, continuar con 50 mg diarios + ácido folínico 10 mg VO/día + sulfadiacina o trisulfapirimidina 4-8 g VO/día por 6 semanas.	Pirimetamina + ácido folínico en misma dosis + clindamicina 900-1200 mg IV c/6 h o 300 a 450 mg VO cada 6 horas al menos 6 semanas	Todos los pacientes que responden a la terapéutica deben recibir tratamiento supresivo de por vida
	Azitromicina 900 mg c/12 h VO el primer día seguido de 1200 mg/día durante 6 semanas.	Deben darse corticosteroides si existe edema, efecto de masa importante en estudios de imagen. Dexametasona 4 a 8 mg IV cada 6 horas
	Atovaquona 1500 mg VO cada 12 h o 750 mg VO cada 6 h + ácido folínico para pacientes intolerantes al tratamiento estándar	
	Azitromicina IV 500 mg c/12 h el primer día seguido de 500 mg IV diarios durante 9 días para continuar con azitromicina VO	
<i>Profilaxis secundaria o tratamiento supresivo</i>		
<i>Tratamiento de elección</i>	<i>Alternativas</i>	<i>Comentarios</i>
Pirimetamina 25-75 mg VO diarios + ácido folínico 10 mg VO diarios + sulfadiacina 0.5 a 1 g VO cada 6 horas	Pirimetamina 25-75 mg VO diarios + ácido folínico 10 mg VO + clindamicina 300 a 450 mg VO cada 6 a 8 horas	Pirimetamina y sulfadiacina proveen protección contra neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> , la combinación de pirimetamina-clindamicina no lo hace.
	<i>Regímenes sin eficacia establecida por estudios controlados</i> Pirimetamina y ácido folínico como se indicó antes + cualquiera de los siguientes: Atovaquona 750 mg VO cada 12 horas o dapsone 100 mg VO diario, o azitromicina 500 mg VO diario	

to). De los que completaron el tratamiento nueve tuvieron resolución completa de las anormalidades neurológicas y 20 mejoría sin resolución completa en este lapso. En los 12 casos sin respuesta hubo cuatro fallas, dos casos que correspondieron por biopsia a linfomas cerebrales, cuatro pacientes tuvieron episodios adversos o retiro voluntario. Al comparar la respuesta radiológica por tomografía se encontraron 28 pacientes con mejoría a la tercera semana de tratamiento y 37 a la sexta semana. Las secuelas más comunes al término del tratamiento fueron limitación o anormalidades en la marcha.

PRIORIDADES PARA INVESTIGACIÓN

En la era de la disponibilidad de tratamiento antirretroviral intensivo para la infección por HIV-SIDA la incidencia de encefalitis por toxoplasma se está reduciendo en los países desarrollados. En México, en cerca de la tercera parte de los pacientes que se estudian en hospitales de referencia, la encefalitis toxoplásmica es la primera manifestación de la infección por HIV-SIDA, por ignorancia, o por el desconocimiento del paciente o los familiares de los factores de riesgo o manifestaciones previas, esto apunta a que seguiremos

viendo este padecimiento con frecuencia. Es necesario conocer la seroprevalencia en las áreas urbanas y rurales en nuestro país, así como educar a la población en riesgo sobre la importancia de una evaluación rápida de los síntomas o signos neurológicos en pacientes seropositivos a HIV o con SIDA. Se necesitan estudios controlados sobre fármacos alternativos y de costo accesible para ser utilizados en la profilaxis primaria y secundaria en pacientes intolerantes a trimetoprim-sulfametoxazol, pirimetamina o dapsona y sería conveniente evaluar terapia adyuvante para reducir la mortalidad y las secuelas incapacitantes en pacientes con enfermedad extensa o diagnóstico tardío.

REFERENCIAS

1. Wong SY, Remington JS. Biology of *Toxoplasma gondii*. AIDS 1993;7:299-316.
2. Hunter CA, Remington JS. Immunopathogenesis of toxoplasmic encephalitis. J Infect Dis 1994; 170:1057-67.
3. Frenkel JK, Escajadillo A. Cyst rupture as a pathogenic mechanism of toxoplasmic encephalitis. Am J Trop Med Hyg 1987;36:517-22.
4. Ferguson JP, Hutchinson WM, Pettersen E. Tissue cyst rupture in mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. Parasitol Res 1989;75:599-603.
5. Hofflin JM, Conley FK, Remington JS. Murine model of intracerebral toxoplasmosis. J Infect Dis 1987;155:550-7.
6. Blackwell JM, Roberts CW, Alexander J. Influence of genes within the MHC on mortality and brain cyst development in mice infected with *Toxoplasma gondii*: kinetics of immune regulation in BALB H-2 congenic mice. Parasite Immunol 1993;15:317-24.
7. Suzuki Y, Joh K, Kobayashi A. Tumor necrosis factor-independent protective effect of recombinant IFN-g against acute toxoplasmosis in T-cell deficient mice. J Immunol 1991;147:2728-33.
8. Ferguson DJ, Graham DI, Hutchinson WM. Pathological changes in the brains of mice infected with *Toxoplasma gondii*: a histological, immunocytochemical and ultrastructural study. Int J Exp Pathol 1991;72:463-74.
9. Strittmatter C, Lang W, Wistler OD. The changing pattern of human immunodeficiency virus associated cerebral toxoplasmosis: a study of 46 postmortem cases. Acta Neuropathol 1992;83:475-81.
10. Falangola MF, Reichler BS, Petito CK. Histopathology of cerebral toxoplasmosis in human immunodeficiency virus infection: a comparison between patients with early-onset and late-onset acquired immunodeficiency syndrome. Hum Pathol 1994;25:1091-7.
11. Brightbill TC, Donovan PMJ, Hensley GT, Ruiz A. MR of toxoplasma encephalitis: Signal characteristics on T2-weighted images and pathologic correlation. J Comput Assist Tomogr 1996;20:417-22.
12. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JWM, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: Analysis of 50 patients. Ann Neurol 1983;14:403-18.
13. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1993;329:995-1000.
14. Del Río-Chiriboga C, Orzechowsky RA, Sánchez-Mejorada G. Toxoplasmosis of the nervous system in patients with AIDS in Mexico. Arch Med Res 1997;28:527-30.
15. Nath A, Jankovic J, Pettigrew LC. Movement disorders and AIDS. Neurology 1987;37:37-41.
16. Provenzale JM, Schwarzchild MA. Radiologic-clinical correlation, hemiballismus. AJNR 1994;15:1377-82.
17. Daras M, Koppel BS, Samkoff L, Marc J. Brainstem toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. J Neuroimag 1994;4:85-90.
18. Gray F, Gherard, Wingate E, et al. Diffuse "encephalitic" cerebral toxoplasmosis in AIDS. J Neurol 1989;236:273-277.
19. Arendt G, Heffer H, Figge C, et al. Two cases of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients mimicking HIV-related dementia. J Neurol 1991;238:439-42.
20. Milligan SA, Katz MS, Craven PC. Toxoplasmosis presenting as panhypopituitarism in a patient with AIDS. Am J Med 1984;77:760-4.
21. Levy RM, Berger JR. Neurosurgical aspects of human immunodeficiency virus infection. Neurosurg Clin N Am 1992;3:443-70.
22. Apuzzo MLJ, Sabshin JK. Computed tomographic guidance stereotaxis in the management of intracranial mass lesions. Neurosurgery 1983;12:277-85.
23. Thelkeld MG, Graves AH, Cobbs CG. Cerebrospinal fluid staining for the diagnosis of toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1987;83:599-600.
24. Tirard V, Niel G, Rosenheim M, et al. Diagnosis of toxoplasmosis in patients with AIDS by isolation of the parasite from the blood. N Engl J Med 1991;324:634.
25. Derouin F, Mazon MC, Garin VJ. Comparative study of tissue culture and mouse inoculation methods for demonstration of *Toxoplasma gondii*. J Clin Microbiol 1987;25:1597-600.
26. Caramello P, Forno B, Lucchini A, Pollono AM, Sinicco A, Giannini P. Meningoencephalitis caused by *Toxoplasma gondii* diagnosed by isolation from cerebrospinal fluid in an HIV-positive patient. Scand J Infect Dis 1993;25:663-6.
27. Lebech M, Lebech A, Nelsing S, Vuust J, Mathiesen L, Petersen E. Detection of *Toxoplasma gondii* DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid from AIDS patients with cerebral toxoplasmosis. J Infect Dis 1992;165:982-3.
28. Dupon M, Cazenave J, Pellegrin J, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* by PCR and tissue culture in cerebrospinal fluid and blood of human immunodeficiency virus-seropositive patients. J Clin Microbiol 1995;33:2421-6.
29. Cingolani A, De-Luca A, Ammassari A, et al. PCR detection of *Toxoplasma gondii* DNA in CSF for the differential diagnosis of AIDS-related focal brain lesions. J Med Microbiol 1996;45:472-6.
30. Franzen C, Altfeld M, Hegener P, et al. Limited value of the polymerase chain reaction for the detection of *Toxoplasma gondii* in blood from HIV-infected patients. Abstract D-76. In 37th ICCAC, Toronto, Ontario, Canada, 1997.
31. Grant IH, Gold JW, Roseblum M, Niedzwicki D, Armstrong

- D. *Toxoplasma gondii* serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. AIDS 1990;4:519-21.
32. Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE. Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. JAMA 1993;269:76-7.
33. Richards FO, Kovacs JA, Luft BA. Preventing toxoplasmic encephalitis in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1995;21(Suppl 1):49-56.
34. Torres RA, Barr M, Thorn M, *et al.* Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis. Am J Med 1993;95:573-83.
35. Bachmeyer C, Gorin I, Deleuze J, Morini JP, Escande JP. Pyrimethamine as primary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients infected with human immunodeficiency syndrome: open study. Clin Infect Dis 1994;18:479-80.
36. Leport C, Chene G, Morlat P, *et al.* Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. J Infect Dis 1996;173:91-7.
37. Bartlett JG. Pocket book of infectious disease therapy. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:211-2.

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA
DELEGACIÓN REGIONAL ZONA NORTE
HOSPITAL GENERAL DR. GONZALO CASTAÑEDA
HOSPITAL AMIGO DEL NIÑO Y DE LA MADRE UNICEF**

Invitan al

**Congreso de Químicos Clínicos
Avances científicos y biotecnológicos en los albores del siglo XXI
para una mejor calidad de vida**

Del 17 al 21 de mayo de 1999

Sede: Auditorio del Hospital General Dr. Gonzalo Castañeda

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Biología molecular ● Biosensores ● Biociencias aplicadas en el laboratorio clínico ● Garantía de calidad | <ul style="list-style-type: none"> ● Manejo de RPBI ● Gestión del laboratorio ● Informática en el laboratorio ● Laboratorio virtual ● Trabajos libres |
|---|--|

Informes e inscripciones: Prol. Lerdo y Manuel González núm. 200, Unidad Nonoalco Tlatelolco, Delegación Cuauhtémoc, México, DF, CP 06900. Tels.: 597-9549 y 583-3447 ext.: 155-167, fax: 597-0448.