



Toxoplasmosis

Barba-De la Torre Karla Yanet; Aceves-Pérez Mariana; Díaz-Jiménez David

Resumen

La toxoplasmosis es una infección causada por *Toxoplasma gondii*, un protozoo intracelular obligado. La infección en pacientes inmunocompetentes puede pasar desapercibida, sin embargo en los pacientes inmunocomprometidos, en especial en aquellos con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), la forma más común de presentación es la encefalitis, siendo la principal causa de lesiones cerebrales en esta población de pacientes.

Palabras clave: *clindamicina, encefalitis, pirimetamina, Sabin-Feldman taquizoito, Toxoplasma gondii.*

Toxoplasmosis

Abstract

The toxoplasmosis is an infection caused by *Toxoplasma gondii*, is an obligate intracellular protozoa. The infection on immunocompetent patients may be overlooked. However, on immunocompromised patients, especially those infected with Human immuno deficiency Virus (HIV), the most common presentation is encephalitis, being the main cause of brain lesions in this population of patients.

Key words: *Clindamycin, encephalitis, pyrimethamine, Sabin-feldman taquizoito, Toxoplasma gondii.*

a. Médico Pasante en Servicio Social asignada a la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, depto. Unidad de VIH/SIDA. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 33 15 45 11 10. CE: k_mito_05@hotmail.com
Barba-De la Torre KY, Aceves-Pérez M, Díaz-Jiménez D. Toxoplasmosis. *Rev Med MD* 2011;3(2):78-84.

Abreviaciones

TG, *Toxoplasma gondii*
 VIH, Virus de Inmunodeficiencia humana
 TAR, Terapia antirretroviral altamente efectiva
 SNC, Sistema nervioso central
 SIDA, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
 INF, Interferón
 TNF, Factor de Necrosis Tumoral
 HLA, Antígeno leucocitario humano
 CMV, Citomegalovirus
 PCR, Reacción en cadena de la polimerasa
 LCR, Líquido cefalorraquídeo
 TC, Tomografía computarizada
 SIRI, Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
 TARAA, Terapia antirretroviral altamente activa
 TMP-SMX, Trimetoprim-sulfametoxazol

Introducción

El *Toxoplasma gondii* (TG) es un protozoo intracelular obligado, de distribución mundial. Desarrolla inmunidad mediada por células después de la infección aguda para el control, pero no de la erradicación del TG.¹ La etapa crónica o latente de la infección se caracteriza por la persistencia del microorganismo en los tejidos de los individuos infectados (principalmente cerebro, músculo esquelético y corazón). De hecho, TG es una de las causas más comunes de infección crónica con un microorganismo intracelular en los seres humanos. Una persona con infección crónica en la que se desarrollan defectos en la inmunidad celular está en riesgo de reactivación de la infección.^{1,2}

Este protozoo existe en tres formas: taquizoítos, los quistes de tejido (con bradizoítos), y ooquistes (con esporozoítos) (Figura 1). Esta última forma del parásito se produce durante el ciclo sexual en el intestino de los felinos (huésped definitivo). El ciclo de vida asexual se lleva a cabo en todos los huéspedes intermedios (incluidos los humanos), así como en los felinos. La ingestión de quistes en los tejidos o los ooquistes es seguido por una infección de las células intestinales por bradizoítos o esporozoítos. Después de la transformación en taquizoítos, los microorganismos se difunden por todo el cuerpo a través de la sangre o vasos linfáticos. El parásito se transforma en quistes una vez que llega a los tejidos periféricos.¹ Estos quistes se vuelven no viables por calentamiento a 67 °C, por congelación a -20 °C o

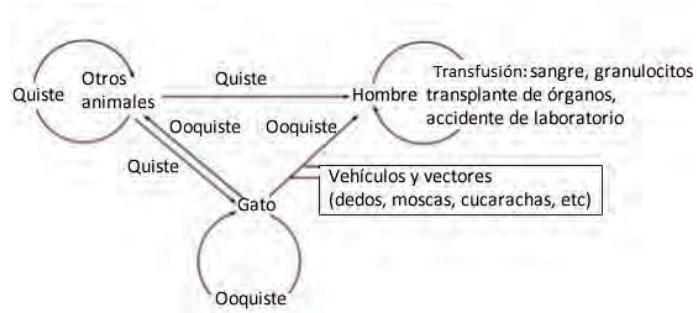


Figura 2. Transmisión y ciclo de vida del *Toxoplasma gondii*. Tomada de: Toxoplasmosis in the adult: an overview. Knick JA, Remington JS. *N Engl J Med* 1978;298: 550-553.

por irradiación gamma. El ciclo sexual entero-epitelial con formación de ooquistes se lleva a cabo en los gatos hasta que son expulsados en las heces. Esta excreción tiene una duración de 20 días y muy rara vez reaparece. Los Ooquistes se vuelven infecciosos después de que se excretan y se lleva a cabo la esporulación. La duración de este proceso depende de las condiciones ambientales, pero por lo general tarda 2-3 días después de la excreción. Los Ooquistes permanecen infecciosos en el ambiente por más de un año (Figura 2).

Transmisión

Los seres humanos pueden ser infectados con TG por ingestión o manipulación de carne mal cocida o cruda (sobre todo carne de cerdo y cordero) que contiene quistes en los tejidos y consumir agua o alimentos que contienen ooquistes excretados en las heces de gatos infectados. La mayoría de los individuos están infectados sin darse cuenta, por lo tanto, la ruta específica de transmisión generalmente no puede ser establecida. Las variaciones en la seroprevalencia de TG parecen que se correlaciona con los hábitos alimentarios y de higiene de la población. Este hallazgo apoya la afirmación de que la vía oral es la principal fuente de infección. La prevalencia de este parásito en EEUU ha ido disminuyendo en los últimos 20 años, y se informan cifras tan bajas como 0.68%. Sin embargo, los cerdos de granjas porcinas pequeñas aisladas que todavía venden para el consumo humano muestran una prevalencia tan alta de hasta 93%. Las epidemias de toxoplasmosis en los seres humanos y las ovejas atribuidos a la exposición con gatos infectados indican un papel importante de ooquistes en la propagación de la infección. La transmisión durante la lactancia o transmisión directa de humano a humano que no sea de la madre al feto no ha sido registrado⁵.

La prevalencia de serologías positivas para la infección por TG varía dependiendo de la localización geográfica y grupos de población. Entre 3 y 67% de los adultos en EEUU son seropositivos para TG. El rango de seroprevalencia puede ser tan alto hasta 90% en el occidente de Europa y países tropicales.¹ Se han reportado niveles altos de seroprevalencia para toxoplasmosis (41-72%) en Sudamérica.² La encefalitis por TG usualmente ocurre en pacientes infectados con VIH con conteo de células CD4+ <100/μl. siendo casi siempre

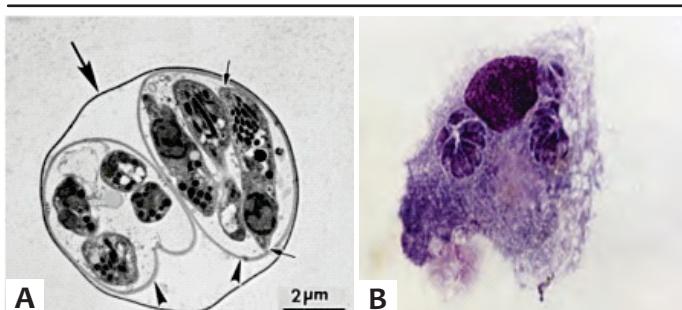


Figura 1. Imágenes microscópicas de *Toxoplasma gondii*. A. Ooquiste con esporozoito del parásito B. Tinción de Giemsa donde se observa la presencia de dos taquizoítos intracelulares. Imagen tomada de Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and practice of Infectious Diseases 7th edición. Courtesy of Dr Jack S. Remington, Stanford University and Palo Alto Medical Foundation.

causada por reactivación de infección crónica. Entre 10 y 40% de los pacientes infectados con VIH en Estados Unidos tienen anticuerpos contra la infección. Estudios recientes indican que 24-47% de pacientes con SIDA seropositivos para TG finalmente desarrollaran encefalitis por toxoplasma. El riesgo de encefalitis por TG disminuyo después de la introducción de la profilaxis primaria contra el parásito y la terapia antirretroviral altamente efectiva (TAR).¹ El parásito se adquiere independientemente de la edad, y las medidas preventivas son necesarias para frenar la prevalencia, especialmente en áreas donde el parásito es endémico. Las características demográficas, sin duda, contribuyen de manera significativa en la vigilancia epidemiológica en poblaciones especiales como los infectados con VIH.² La incidencia varía de 3 a 40% en los pacientes con VIH y es la infección oportunista más común causando encefalitis o lesiones intracerebrales focales. Justifica 50-60% de todas las masas en Sistema Nervioso Central (SNC) en los enfermos con infección por VIH y es responsable de aproximadamente 28% de las crisis convulsivas de reciente comienzo.³ El ojo es uno de los órganos que puede ser afectado por la toxoplasmosis, siendo una causa importante de discapacidad visual, ya que es responsable de 28-55% de uveítis anterior.⁴

Patogénesis e inmunidad

TG en su forma infectante o taquizoíto, se multiplica intracelularmente en el sitio de la invasión, siendo en su mayoría en el tracto gastrointestinal. Los organismos se diseminan primero a los nódulos linfáticos mesentéricos y después a órganos distantes ya sea por invasión linfática o hematógena. Los taquizoítos sobreviven al producir vacuolas parasitóforas que bloquean las proteínas del huésped necesarias para fusionarse con los lisosomas y por consecuencia no ocurre la acidificación. Debido a la inmunidad humorla y celular, solo sobreviven aquellos parásitos protegidos por un hábitat intracelular o que se encuentran dentro de un quiste tisular. Los taquizoítos son destruidos por intermediarios reactivos del oxígeno, acidificación, fluctuaciones osmóticas, intermediarios reactivos del nitrógeno, depleción de triptófano intracelular y anticuerpos específicos combinados con el complemento.

La formación dequistes tisulares se lleva a cabo en múltiples órganos y tejidos en la primera semana de la infección. Esta forma del parásito es responsable de la infección residual o latente y persiste en cerebro, músculo y ojo principalmente. En individuos con inmunodeficiencia severa, si bien puede deberse a una infección aguda, en la mayoría de los casos hay una reactivación de la infección crónica que provoca ruptura del quiste tisular, seguida por una proliferación incontrolada de TG y destrucción tisular. La diseminación hematógena es apoyada por el desarrollo de lesiones simultáneas en cerebro y parasitemias en 14 a 38% de los pacientes con SIDA que tienen toxoplasmosis cerebral. Los linfocitos obtenidos de pacientes con SIDA tienen una producción alterada de Interferón (INF) γ e IL-2, elementos necesarios para el control de la infección.

Tanto las células T como las células NK aumentan en la infección temprana y protegen al huésped secretando

citocinas como IFN γ , IL-2 y Factor de Necrosis Tumoral (TNF) α . El IFN γ a su vez estimula la actividad antitoxoplasma no solo de macrófagos, sino también de células no fagocíticas. Las células dendríticas y los macrófagos también juegan un papel importante en el control de la infección aguda al producir IL-12 la cual estimula la respuesta de las células NK y Th1 hacia el parásito. Los mecanismos entonces por los cuales el VIH produce susceptibilidad a desarrollar infecciones oportunistas son múltiples. Entre estos se incluyen depleción de células CD4 $^{+}$, alteración de la producción de IL-2, IL-12, e IFN γ y alteración de la actividad citotóxica de linfocitos T. Las células de pacientes infectados con VIH in vitro disminuyen la producción de IL-12 e IFN γ en respuesta a TG. En los últimos años se han estudiado relaciones entre toxoplasmosis cerebral y los genes de HLA clase I y II en pacientes con VIH. El Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-Cw) y clase II (HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DRP1) controla la respuesta inmune adaptativa contra microorganismos intra y extra celulares y esta correlacionado con la susceptibilidad o resistencia a la infección. El HLA B-35 clase I se ha asociado con la susceptibilidad a coriorretinitis y el HLA-B8 clase I y HLA-DRB1*17 clase II han sido asociados a susceptibilidad a toxoplasmosis cerebral. La presencia de los alelos HLA-DQB1*0402 clase II y DRB1*08 y el haplotipo HLA-DR52 representan factores de riesgo para desarrollar toxoplasmosis cerebral, mientras que el haplotipo HLA-DR53 ha sido asociado a resistencia a la infección.

Presentación clínica

Clínicamente esta infección puede pasar desapercibida o causar signos y síntomas que varían dependiendo del estado inmune del paciente y del escenario clínico. En personas inmunocompetentes, incluyendo embarazadas, la infección primaria por TG es asintomática en la mayoría de los pacientes. En cerca del 10% de los pacientes causa una enfermedad autolimitada y no específica para la que rara vez necesita tratamiento. La manifestación clínica más típica es la aparición de una adenopatía cervical u occipital aislada, no dolorosa, que no supura y que perdura de 4 a 6 semanas. Se han descrito formas de linfadenopatía crónica que pueden perdurar por meses. De forma menos frecuente puede causar miocarditis, polimiositis, neumonitis, hepatitis o encefalitis. La infección aguda en el embarazo es asintomática en la mayoría de las mujeres.

La toxoplasmosis en SIDA es típicamente causada por una reactivación de una infección crónica y el SNC es el sitio más afectado por esta infección. La presentación clínica de una toxoplasmosis cerebral varía desde un proceso gradual subagudo en semanas hasta un estado confusional agudo en días. Es acompañado por datos de focalización neurológica en 58 a 89% de los pacientes, además de cefalea, alteración del estado de conciencia, y fiebre. Los signos de focalización neurológica más comunes son la hemiparesia y trastornos del habla, aunque también pueden presentar convulsiones, afección de los pares craneales, defectos del campo visual, alteraciones sensoriales, trastornos del movimiento y manifestaciones neuropsiquiátricas entre otros. Los signos

menígeos son poco frecuentes.

La toxoplasmosis cerebral debe ser considerada en pacientes con anticuerpos IgG anti-TG positivos y un conteo de células TCD4⁺ menor a 100 células que se presentan con enfermedad neurológica inexplicable. Los pacientes infectados con VIH pueden desarrollar también toxoplasmosis extraneuronal con o sin encefalitis concomitante. La enfermedad ocular y pulmonar son las presentaciones más comunes en pacientes con toxoplasmosis extraneuronal. Los pacientes con coriorretinitis por toxoplasma presentan visión borrosa, escotoma, dolor o fotofobia y la exploración oftalmológica revela lesiones bilaterales multifocales necrotizantes con reacción inflamatoria intensa que típicamente son más confluentes, espesas y opacas que las causadas por infección por Citomegalovirus (CMV), siendo la toxoplasmosis una causa mucho menos frecuente de coriorretinitis comparado con CMV.

Los pacientes con toxoplasmosis pulmonar se presentan con enfermedad febril prolongada, tos y disnea, muchas veces puede ser difícil de diferenciar de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. La mortalidad aun con tratamiento apropiado es hasta de 35%. Ha sido descrito también un síndrome altamente fatal de toxoplasmosis diseminada en pacientes con VIH que consiste en fiebre, síndrome similar a sepsis con hipotensión, falla respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada, deshidrogenasa láctica elevada e infiltrados pulmonares.

Diagnóstico

Al considerar la toxoplasmosis en el diagnóstico diferencial de la enfermedad del paciente, el énfasis no debe ser colocado sobre si el paciente ha estado expuesto a los gatos. La transmisión de ooquistes casi siempre ocurre sin el conocimiento del paciente y puede no estar relacionado con la exposición directa a un gato (por ejemplo, la transmisión por medio de verduras o agua contaminada). Debido a que las manifestaciones clínicas de la infección pueden ser inespecíficas, esta debe ser considerada cuidadosamente en el diagnóstico diferencial de una gran variedad de presentaciones clínicas.³

Aislamiento

El aislamiento de TG a partir de sangre o fluidos corporales establece que la infección es aguda. Los intentos de aislamiento del parásito se pueden realizar mediante la inoculación en ratón o la inoculación de cultivos de tejidos celulares, donde se pueden demostrar las células cargadas de parásitos.^{3,4}

Histología

Demostración de taquizoítos en secciones de tejido o extendidos de fluidos corporales (ej. líquido cefalorraquídeo) establece el diagnóstico de infección aguda. A menudo es difícil demostrar los taquizoítos en secciones de tejido teñido. Se pueden observar múltiples quistes cerca de un área de inflamación necrótica. La tinción con anticuerpos fluorescentes puede ser útil, pero este método a menudo da resultados inespecíficos. La técnica de inmunoperoxidasa,

que utiliza antisueros frente a TG, se han utilizado con éxito anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína en la demostración de los organismos en el sistema nervioso central. La tinción de Wright-Giemsa ayuda a identificar microorganismos en líquido cefalorraquídeo o biopsias de tejidos afectados.³

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La amplificación por PCR para la detección de ADN de TG en los fluidos corporales y los tejidos provee con éxito el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral, ocular y congénita. La sensibilidad de la PCR en el líquido cefalorraquídeo (LCR) varía entre 11% y 77%, mientras que la especificidad es cercana a 100%. La sensibilidad de la PCR en la sangre varía del 15% al 85%.⁵

Pruebas serológicas para la determinación de anticuerpos

Las pruebas serológicas son el principal método diagnóstico. Sin embargo, la primera prueba serológica se puede lograr solicitando simultáneamente IgG e IgM. Un panel de pruebas que consiste en la prueba de Sabin-Feldman (IgG); IgM, IgA, e IgE (ELISAs). Las pruebas serológicas más utilizadas para detectar la presencia de anticuerpos anti-*T. gondii* son IgG e IgM. Los anticuerpos IgG pueden ser detectados con la prueba de Sabin-Feldman (considerado el estándar de oro), inmunofluorescencia indirecta (IFI), aglutinación, o ligado a enzimas (ELISA). Los anticuerpos IgG aparecen generalmente entre 1 a 2 semanas de la adquisición de la infección, el pico es de 1 a 2 meses y por lo general persisten de por vida en los títulos relativamente bajos. La especificidad de esta prueba es del 100% y la sensibilidad alcanza el 99.6%, siendo su valor predictivo positivo de 96.9%. Los anticuerpos IgM generalmente desaparecen en pocas semanas o meses después de la infección, que puede permanecer elevado durante más de 1 año. Por lo tanto, la presencia de anticuerpos IgM no indica necesariamente que la infección fue adquirida recientemente. La aglutinación diferencial compara los títulos obtenidos con taquizoítos fijados con metanol (antígeno CA) y aquellos fijados en formol (HS). La relación CA/HS ayuda a distinguir una infección aguda de una infección crónica.¹ Entre 97% y el 100% de los pacientes infectados por VIH con encefalitis por toxoplasma tiene anti-TG IgG. Por lo tanto, la ausencia de anticuerpos contra *T. gondii* hace el diagnóstico de toxoplasmosis poco probable en estos pacientes, con valor predictivo negativo de 100% (Figura 3).

Tinción de Sabin-Feldman

Esta prueba serológica mide principalmente anticuerpos IgG que por lo general aparecen de 1 a 2 semanas después del inicio de la infección, alcanzan el pico en 6 a 8 semanas, y después disminuyen gradualmente durante 1 a 2 años. Por lo general persisten niveles bajos de por vida.^{1,2}

Métodos radiológicos

Los estudios de imagen del cerebro son indispensables para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con encefalitis por TG. La tomografía computarizada (TC) revela múltiples

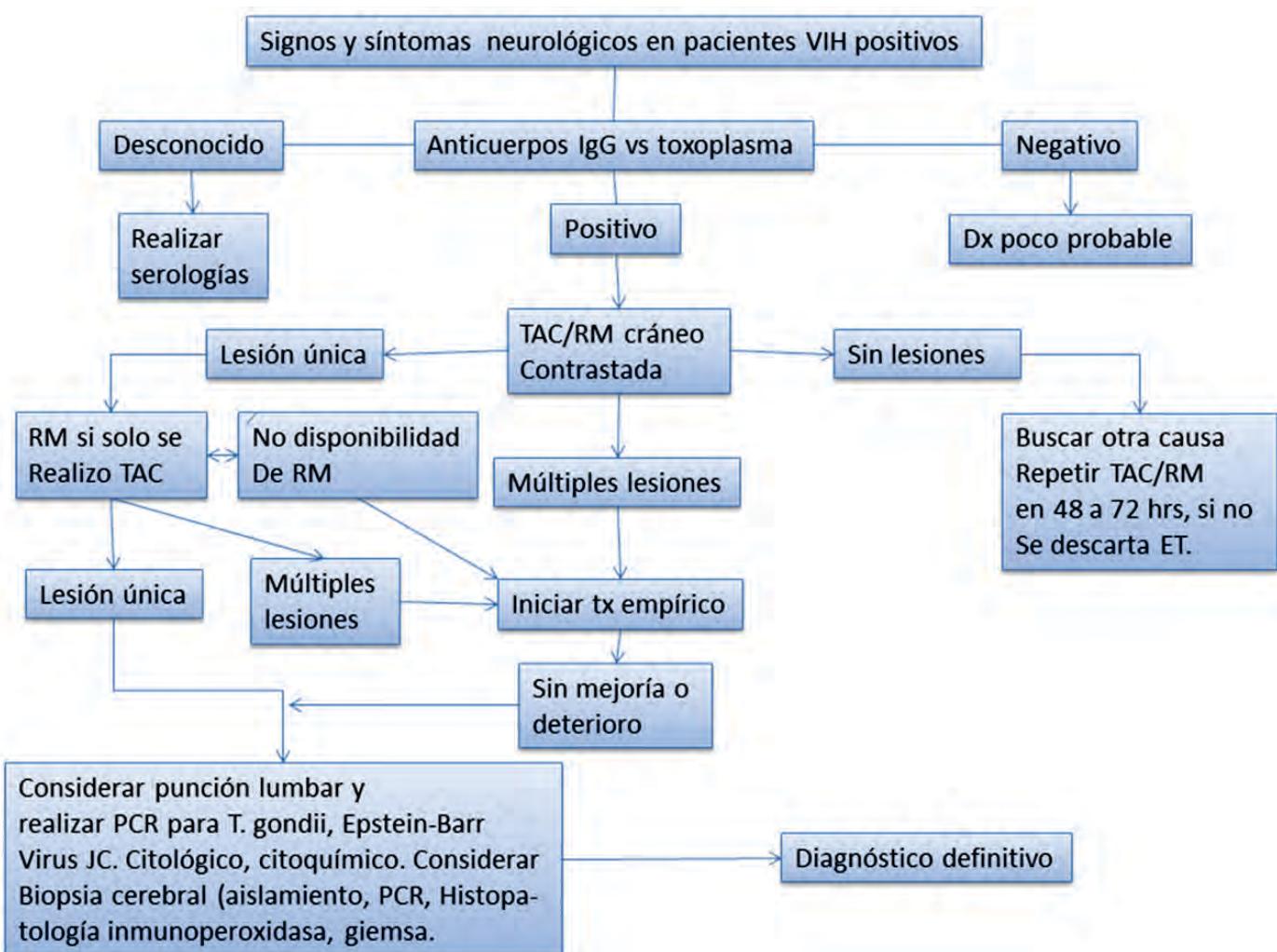


Figura 3. Algoritmo de abordaje y tratamiento para pacientes con VIH y signos y/o síntomas neurológicos sugeritivos de neurotoxoplasmosis. VIH: Virus de inmunodeficiencia humana; RM, resonancia magnética; TAC, tomografía axial computarizada; ET, encefalitis por Toxoplasma.

lesiones hipodensas, bilaterales, que se observan mejor a la administración del medio de contraste, con un patrón de anillo que rodea la lesión, existiendo lesiones cerebrales focales en el 70-80% de los pacientes. Estas lesiones tienden a involucrar a los ganglios basales y la unión corticomedular hemisférica. La resonancia magnética RM es más sensible que la TC y por lo tanto es la técnica de imagen de elección, especialmente en pacientes sin alteraciones neurológicas focales. A pesar de que la encefalitis toxoplasmica en ocasiones puede causar una lesión cerebral única en la RM, se deben descartar diagnósticos alternativos (sobre todo el linfoma del SNC) (Figura 4).

El linfoma primario del SNC no se puede distinguir de la toxoplasmosis únicamente con base en criterios neurorradiológicos (reforzamiento en anillo al aplicar medio de contraste y el efecto de masa que causan las lesiones). La localización subependimaria sugiere la posibilidad de linfoma. El aumento de la captación de talio 201 de fotón único en la tomografía computarizada por emisión ([201 Tl]-SPECT) es un indicador de malignidad (linfoma del SNC) en

pacientes infectados por VIH. La sensibilidad para esta prueba va desde 86 hasta 100% con una especificidad del 76% al 100%. El flúor 18 [18F]-fluoro-2-desoxiglucosa en la tomografía por emisión de positrones (PET-FDG) es otra técnica de imagen que distingue con precisión entre el linfoma del SNC y lesiones no malignas del cerebro en pacientes con SIDA, donde las áreas de metabolismo de la glucosa se redujo en todos los pacientes con encefalitis por toxoplasma, las áreas con mayor metabolismo de la glucosa se observaron en todos los pacientes con linfoma del SNC.¹⁻⁶

La espectroscopia de resonancia magnética de protones en pacientes con neurotoxoplasmosis revela un aumento en los niveles de lactato y el contenido de lípidos con una disminución en los niveles de colina. En contraste, la espectroscopia por resonancia magnética en pacientes con linfoma del SNC revela ligeramente un aumento en los niveles de colina.

Anomalías de líquido cefalorraquídeo

Las anomalías en el LCR que se pueden encontrar son

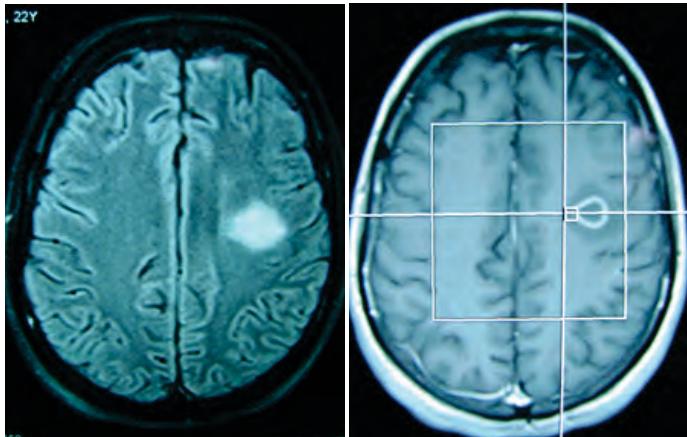


Figura 4. Resonancia Magnética de cráneo de un paciente con una lesión sugestiva de Toxoplasma gondii que después fue confirmada por serología. Paciente de la Unidad de VIH del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

la presencia de pleocitosis a expensas de mononucleares e hiperproteinorraquia, siendo la hipoglucorraquia poco común. La demostración de la producción intratecal de IgG o IgM en LCR es diagnóstica.¹⁻⁶

Toxoplasmosis en el paciente inmunocomprometido

La causa más común de neurotoxoplasmosis es la reactivación de la infección crónica en pacientes con SIDA, neoplasias malignas, o los trasplantes de órganos, por lo que se debe hacer una evaluación inicial de estos pacientes incluyendo rutinariamente una cuantificación de anticuerpos IgG anti-TG. En los pacientes con SIDA y toxoplasmosis, los títulos de IgG pueden ser bajos, y las pruebas de IgM, IgA y anticuerpos IgE pueden ser negativas.⁷

Diagnóstico diferencial

Entre los principales diagnósticos diferenciales de lesiones cerebrales focales en pacientes infectados por VIH se encuentran el linfoma del SNC y la encefalitis por toxoplasma. En pacientes infectados por VIH con TCD4+ <100/ μ L, que no están recibiendo profilaxis para TG, la presencia de múltiples lesiones en el estudio de imagen es muy sugestivo de encefalitis por toxoplasma. En los pacientes con profilaxis, o aquellos con una lesión cerebral única, el diagnóstico diferencial incluye el linfoma del SNC, abscesos por hongos, enfermedad por micobacterias o citomegalovirus, o sarcoma de Kaposi. La ausencia de anticuerpos anti-TG IgG en suero es un fuerte argumento en contra del diagnóstico de la encefalitis por toxoplasma.⁵⁻⁸

Tratamiento

El tratamiento de la encefalitis por toxoplasmosis asociada a SIDA es dividido en una fase aguda y una de mantenimiento. La terapia aguda debe ser administrada por lo menos 3 semanas, y preferentemente por 6 semanas si se tolera. La prolongación de la terapia aguda es requerida en pacientes con enfermedad severa quienes no han logrado una

respuesta completa. Después de eso, la terapia de mantenimiento se continúa para evitar recaídas. La mejoría de la función inmune lograda por los agentes antivirales apoya su inicio temprano en pacientes con toxoplasmosis. En la actualidad, no hay evidencia definitiva de desarrollo de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) por inicio de Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA) en pacientes con encefalitis por toxoplasmosis.¹

Profilaxis primaria

Las personas seronegativas para TG infectadas con VIH deben ser instruidos acerca de las medidas para prevenir esta infección. Estos individuos deben comer carne solo si se encuentra perfectamente cocida, y deben lavar sus manos después de tocar carne cruda. Frutas y vegetales deben ser lavados antes de su consumo. Deben evitar contacto con materiales que puedan estar contaminados con heces de gatos como manipulación de cajas de arena para gatos y promover el uso de guantes durante prácticas de jardinería. Las heces de gato deben de ser tiradas todos los días para evitar la maduración de los oocistos y las cajas de arena deben ser limpiadas con agua hirviendo durante 5 minutos. La profilaxis primaria contra TG está recomendada en personas con VIH con conteo de células CD4+ <200/ μ L o si una infección oportunista y/o neoplasia maligna se desarrolla. Trimetropim-sulfametoazol (TMP/SMX), pirimetamina-dapsona y pirimetamina-sulfadoxina son efectivos en la prevención de encefalitis por toxoplasma en pacientes infectados con VIH.¹

Descontinuación de la profilaxis

Aunque estudios *in vitro* indican que la TARAA no restaura totalmente la respuesta inmunitaria mediada por células contra TG en todos los pacientes con VIH, su uso ha sido asociado con disminución en la mortalidad y la incidencia de infecciones oportunistas. Estos hallazgos impulsaron estudios que exploraran la seguridad de la discontinuación de la profilaxis contra ciertos patógenos oportunistas en pacientes que reciben TAR. Estudios observacionales y randomizados indican que es seguro descontinuar profilaxis contra TG en adultos y adolescentes con conteo de células CD4+ mayores a 200/ μ L en un promedio de 8 meses, con recuento de células CD4+ de 300/ μ L al inicio del estudio y con carga viral indetectable.¹

Tratamiento Agudo

La pirimetamina es considerada la piedra angular en el tratamiento de toxoplasmosis. La combinación de pirimetamina (un inhibidor de la dihidrofolato reductasa) con sulfadiazina (un inhibidor de la dihidrofolato sintetasa) es el régimen estándar. Este régimen exhibe actividad sinérgica por que provoca un bloqueo secuencial en la síntesis de ácido fólico. Las sulfonamidas de sulfadiazina y trisulfapirimidinas son menos efectivas. Los pacientes que reciben pirimetamina deben recibir también ácido folínico para prevenir los efectos adversos hematológicos. La dosis recomendada de ácido folínico es 10-20 mg VO por día. Altas dosis quizás sean necesarias en pacientes con supresión medular persistente.¹⁻⁹

La primera opción de tratamiento es 6 semanas con sulfadiazina (1.0-1.5g VO c/6 hrs) asociado con pirimetamina (100-200mg dosis de impregnación, seguido de 50mg VO diariamente) y ácido folínico (10-20mg VO diariamente). La segunda asociación utilizada es TMP-SMX (5/25mg/Kg VO o IV c/12 hrs por 4-6 semanas). Este último esquema terapéutico es poco común en la mayoría de los países desarrollados. Sin embargo, hay muchos estudios observacionales que confirman la eficacia y seguridad demostradas en el único ensayo clínico aleatorizado. Un régimen alternativo para pacientes que no toleran las sulfas es la combinación por 6 semanas de pirimetamina (100-200 mg dosis de impregnación, seguido de 50mg diariamente), clindamicina (600-900mg VO o IV c/6 hrs) y ácido folínico (10-20mg VO diariamente). Tratamientos más largos pueden ser apropiados si los diagnósticos clínicos o radiológicos muestran que ha habido una respuesta incompleta o el grado de afección sigue siendo extensa después de 6 semanas.⁶ La combinación de pirimetamina con clindamicina es tan efectivo como pirimetamina con sulfadiazina durante la fase aguda de la terapia, siendo el rash y la diarrea los efectos adversos más comunes. Cuando existen lesiones cerebrales expansivas con efecto de masa y casos de encefalitis difusa, el uso de corticoesteroides está aprobado; mientras el uso de agentes anticonvulsivos se reserva cuando hubo el antecedente de crisis convulsivas. Sin embargo, su uso profiláctico no es recomendado.⁶

Los pacientes con encefalitis por toxoplasmosis típicamente demuestran una mejoría rápida después del inicio del tratamiento adecuado. La mejoría neurológica se observa en 51% de los pacientes al día 3, y en el 91% al día 14. Así, la biopsia de cerebro debe ser considerada cuando no hay una mejoría clínica a los 10-14 días de terapia, o cuando hay un deterioro al día 3. La mayoría de los pacientes también experimentan una mejoría radiológica a la tercera semana de tratamiento. Por lo tanto, los estudios neuroradiológicos deben ser repetidos a las 2-4 semanas después de iniciado el tratamiento.¹⁰

Terapia de mantenimiento

Hoy en día los regímenes anti-TG no erradicarán los quistes del tejido. Esta es la explicación del porque, en ausencia de TAR, 50-80% de los pacientes con SIDA que no reciben terapia de mantenimiento experimentan recaída de encefalitis por toxoplasmosis a los 12 meses. Por lo tanto estos pacientes deben ser puestos en regímenes de mantenimiento una vez terminada la fase aguda del tratamiento. La terapia de mantenimiento por lo general utiliza los mismos fármacos utilizados para el tratamiento primario, pero en dosis más bajas. Un estudio randomizado, prospectivo, no mostró diferencias significativas en los resultados clínicos de pacientes tratados con terapia de mantenimiento a base de pirimetamina con sulfadiazina contra pirimetamina con clindamicina.¹⁻⁸

Conclusiones

La infección por TG en pacientes con VIH/SIDA es la principal causa de lesiones focales en SNC que ocasionan

alteraciones neurológicas focales. La incidencia de esta infección ha ido en disminución en relación con la introducción de TAR y diagnóstico oportuno de la infección por VIH. La principal manifestación de esta infección ocurre en SNC pero también se puede presentar en músculo esquelético, tejido cardíaco y globos oculares. Las pruebas serológicas para detectar la presencia de anticuerpos contra el parásito representan un método rápido, validado y económico para el diagnóstico. El tratamiento constituye una fase de tratamiento agudo, con una fase de sostén, siendo el esquema de pirimetamina y sulfadiazina el más recomendado.

Referencias bibliográficas

- Montoya JG, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 2858-2888.
- Nissapatorn V. Toxoplasmosis in HIV: A living legacy. Department of Parasitology, Faculty of Medicine, University of Malaya, 50603 Kuala Lumpur, Malaysia. 2009; Vol 40; 1158-1178.
- Alarcón Guzmán T, Bolaños León E, Alarcón Avilés T. Toxoplasmosis cerebral en pacientes con sida. *Rev Mex Neuroci* 2004;5:404-411.
- Review of the Series "Disease of the Year 2011: Toxoplasmosis" Pathophysiology of Toxoplasmosis"
- Montoya JG, Liesenfeld O. Seminario de Toxoplasmosis. Artículo de revisión *The Lancet* 2004; 363:1965-76.
- Pereira-Chioccola VL, Vidal JE y S Chunlei. *Toxoplasma gondii* infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Future Microbiology* 2009;4: 1363-1379.
- Binnicker MJ, Jespersen DJ, Harring JA. Multiplex detection of IgM and IgG class antibodies to *Toxoplasma gondii*, rubella virus, and cytomegalovirus using a novel multiplex flow immunoassay. *American society for microbiology* 2010;17(11).
- Smego RA, Orlovic Dragana, Wadula J. An algorithmic approach to intracranial mass lesions in VIH/AIDS. *Int J STD AIDS* 2006; 17:271-276.
- Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: a history of clinical observations. *Int J Parasitol* 2009; 39(8): 895-901.
- Meira CS, Vidal JE, Costa-Silva TA, Frazatti-Gallina N, Pereira-Chioccola VL. Immunodiagnosis in cerebrospinal fluid of cerebral toxoplasmosis and HIV-infected patients using *Toxoplasma gondii* excreted/secreted antigens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;71: 279-285.