

Bioquímia

Volumen 28
Volume 28

Número 3
Number 3

Septiembre 2003
September 2003

Artículo:

Toxoplasmosis en el hombre

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Toxoplasmosis en el hombre

Ivonne Martín-Hernández ^{1*}, Dra. Susana Marietta García-Izquierdo ²

¹ Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo. Centro Nacional de Genética Médica.

² TecnoSUMA Internacional. Centro de Inmunoensayo. Ciudad de la Habana. Cuba.

*Sobretiros: Centro Nacional de Genética Médica, Centro colaborador de la OMS para el desarrollo de enfoques genéticos en la promoción de salud. Calle 146 No. 3102 esq. ave 31. Marianao CP 11600. Ciudad de la Habana. Cuba. e-mail: ivonne.martin@infomed.sld.cu

Recibido: 08/04/03 Aceptado: 03/09/03

Resumen

La toxoplasmosis es una enfermedad causada por el parásito intracelular *Toxoplasma gondii*. Este microorganismo es capaz de infectar una amplia variedad de mamíferos y aves incluyendo al hombre. La toxoplasmosis es una infección en humanos extendida por todo el mundo y su seroprevalencia depende de la localización y la edad de la población. Usualmente transcurre asintomática y cuando se presenta, las manifestaciones dependen del órgano o sistema de órganos afectados. El parásito existe en tres formas infectantes: oocistos, trofozoitos o bradizoitos. Su ciclo biológico ocurre sexual y asexualmente. El modo de transmisión de la infección generalmente se produce por vía digestiva, aunque también ocurre por vía transplacentaria. Las vías parenteral, respiratoria, mucosal o cutánea son reportadas pero son menos frecuentes. En los hospederos inmunocompetentes las respuestas inmunes mucosal, celular y humoral desempeñan un papel importante en el control de la replicación del parásito. Las técnicas de laboratorio son básicas para realizar el diagnóstico etiológico y existen varios procedimientos para demostrar el parásito en forma directa y otros de tipo indirecto para la búsqueda de anticuerpos específicos. El tratamiento para esta infección constituye motivo de preocupación y controversia y aunque no existe un tratamiento totalmente satisfactorio, la infección se trata con diversos fármacos.

Palabras clave: Toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, patogenia, respuesta inmune, métodos de diagnóstico, tratamiento.

Introducción

La toxoplasmosis es una zoonosis, causada por el parásito intracelular obligado *Toxoplasma gondii* aislado por primera vez por Charles Nicolle y Manceaux en 1908, del hígado y bazo de roedores africanos llamados *Ctenodactylus gundi*. La toxoplasmosis es una infección humana extendida por todo el mundo y su frecuencia varía mucho según las zonas geográficas y los hábitos alimentarios.^{1,2} Es una enfermedad benigna o asintomática cuando afecta a niños o adultos, sin embargo, en fetos o en pacientes inmunodeprimidos las consecuencias pueden ser graves.³⁻⁶ Debido a la variedad fisiopatológica y la clínica de la infección, los métodos de diagnóstico usados y sus

Abstract

Toxoplasmosis is an infection caused by intracellular parasite *Toxoplasma gondii*. This microorganism is able of infect a diversity of mammals and birds, including humans. This infection is expanded worldwide and its seroprevalence depends on the location and age of the population. It usually stays asymptomatic and when the symptoms are present the manifestations are depend on the organ or system of organ affected. The parasite exists in three infectious forms: oocysts, tachyzoites y bradyzoites. Its life cycle occurs sexual and asexually. The infection transmission is generally produced by digestive way, although it can occur by transplacental way too. The parenteral, respiratory, mucosal and cutaneous ways are reported, but are less frequent. In the immunocompetent hosts mucosal, cellular, and humoral immune responses play an important role in controlling of parasite replication. The laboratory techniques are essential for the etiologic diagnosis and there are several procedures for direct demonstration of parasite and other indirect ones for specific antibodies searching. The treatment is a motive of preoccupation and controversy, and although there is not a totally satisfactory treatment, infection is treated with diverse drugs.

Key words: Toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, pathogenesis, immune response, diagnostic methods, treatment.

interpretaciones serán diferentes según se trate de una primoinfección, de una infección congénita o de una reactivación en un paciente inmunodeprimido.²

Etiología

Este protozoo ha pasado por múltiples clasificaciones. En la actualidad la nomenclatura taxonómica más aceptada de este protozoo (esporozoo) es la siguiente:

Reino Protista, Subreino Protozoo, Phylum Apicomplexa, Clase Coccidia, Familia Sarcocystidae, Género *Toxoplasma*, Especie *Toxoplasma gondii*.

Su nombre se debe a su forma arqueada y proviene del griego *toxon* que significa arco y *plasma* que significa forma.^{3,7-9} El parásito existe en tres formas infectantes¹⁰:

- El ooquiste u oocisto: forma de resistencia en el medio exterior y posee de diámetro 10 a 12 μm .
- El taquizoito o trofozoito: forma semilunares con longitud de 5 a 8 μm y ancho de 3 μm .
- El bradizoito está contenido en los quistes intratrisulares. Los quistes, con 5-100 μm de diámetro, constituyen una forma de resistencia al medio interior.

Ciclo biológico del parásito

El ciclo se divide en dos partes: un ciclo sexual que ocurre por gametogonia en las células epiteliales del intestino delgado del gato (hospedero definitivo) y de algunos otros félidos; y un ciclo asexual que ocurre en los tejidos extraintestinales de los félidos y de otros huéspedes, incluido el hombre (hospederos intermedios).^{1,2}

Ciclo sexual. El gato se infecta al ingerir animales (roedores y aves) portadores de quistes o bien vegetales contaminados de ooquistes. En los enteroquistes, los parásitos se diferencian en microgametos masculinos y femeninos, cuya fecundación da origen a la formación de un ooquiste diploide y no esporulado que se elimina con las deyecciones. Millones de ooquistes formados por dos esporoquistes, cada uno de ellos con cuatro esporozoitos, se excretan así en el transcurso de las tres semanas siguientes a la primoinfección del gato. En el medio exterior, una esporulación de uno a cinco días los hace infectantes. La gran resistencia de la pared del ooquiste permite al parásito sobrevivir más de un año en el suelo cuando las condiciones de humedad y temperatura (4-37°C) son favorables. El medio telúrico se convierte entonces en una fuente de contaminación para el hombre y los animales.^{7,8}

Ciclo asexual. La infección humana y animal resulta de la ingestión de ooquistes maduros procedentes de las materias fecales del gato o de las formas quísticas presentes en los tejidos de otros animales, cuyas carnes son ingeridas crudas o mal cocidas por los hospederos intermedios, en los que ocurren invasiones extraintestinales, llevándose a cabo un ciclo incompleto de reproducción. En estos casos existe inicialmente una infección aguda con reproducción intracelular de los taquizoitos. Cuando el hospedero desarrolla inmunidad, la infección se hace crónica y se forman los verdaderos quistes con los bradizoitos. Es necesario aclarar que el gato también se considera como un hospedero intermedio con un ciclo parasitario tisular, extraentérico y asexual, que ocurre de modo simultáneo con la fase enteroepitelial del intestino delgado del gato.¹¹

Modo de transmisión

La infección humana normalmente se produce por la ingestión de quistes u oocistos. En las comunidades rurales y suburbanas, un porcentaje variable de gatos sufre infección al menos una vez en la vida y liberan millones de oocistos al entorno. El ratón doméstico y otros roedores pequeños, que son devora-

dos por los gatos, constituyen un importante reservorio de la infección por *Toxoplasma*. Existen varias vías de entrada al organismo²⁻⁴:

Vía digestiva: La ingestión de quistes u oocistos es sin duda la principal vía de transmisión. La ingestión de carne cruda o semi-cocida, portadora de quistes, es extraordinariamente peligrosa, pues las infecciones pueden adquirirse por el consumo de carne infectada que contenga quistes tisulares, o por la ingestión de oocistos en el agua o en los alimentos contaminados con las heces de gatos. Las carnes cocidas y conservadas (saladas, ahumadas, congeladas o refrigeradas) no suelen ser infectantes. La leche de cabras y de vacas infectadas puede contener taquizoitos, pero éstos cuando llegan al estómago son destruidos por los jugos gástricos.

Vía transplacentaria: Se produce en un tercio de las mujeres embarazadas cuando son afectadas por una infección primaria con los taquizoitos en fase de división rápida, circulando por el torrente sanguíneo. Esta transmisión generalmente tiene lugar en el curso de una infección materna silenciosa o sin diagnosticar. Se sabe que la toxoplasmosis puede ser una causa de abortos espontáneos en la mujer.

Vía parenteral: Se han descrito casos humanos por transfusión de sangre o leucocitos. También es teóricamente posible que se produzca a través de otros fluidos tisulares. Aunque algunos autores insisten en que este modo de transmisión es de poca importancia en comparación con la que se produce a través de la vía digestiva.^{2,4}

Es posible, y así lo prueban experiencias de laboratorio, que puedan servir como puertas de entrada las vías respiratorias, mucosal (conjuntival) y cutánea. Esta última puede ser debida a manipulación de carnes parasitadas.^{1,2}

Patogenia

Los parásitos son liberados de los quistes intratrisulares (bradizoitos) o de los oocistos (esporozoitos) por el proceso digestivo en el tracto gastrointestinal del hospedero. Se multiplican en los entericitos, y a continuación, los trofozoitos formados se diseminan por el torrente sanguíneo o linfático parasitando las células de una variedad de órganos particularmente tejidos linfáticos, músculo esquelético, miocardio, retina, placenta, y más frecuentemente, el sistema nervioso central (SNC). Penetran en las células de forma activa gracias a sus movimientos y a la producción de hialuronidasas y lisozimas¹²; en algunas ocasiones lo hacen por un procedimiento similar a la fagocitosis. En estas células se multiplican por endodiodénesis, forman acúmulos citoplasmáticos y provocan lesiones tisulares como consecuencia de la destrucción

celular y una reacción inflamatoria subsiguiente, que consiste típicamente en células mononucleares, algunos polimorfonucleares y edema. Este período de proliferación corresponde a la fase aguda de la toxoplasmosis y es aquí donde el parásito es más vulnerable a los fármacos.^{2,7}

La extensión de la necrosis tisular y la diseminación dependen de la eficacia de los mecanismos inmunológicos humorales y celulares del hospedero, incluso después de la respuesta inmunitaria efectiva, no se erradican los microorganismos. Se forman algunos quistes en estos órganos desde la primera semana de la infección y permanecen latentes toda la vida del huésped, a menos que se produzca una depresión de su sistema inmune, en cuyo caso una proliferación activa de los microorganismos puede causar la reactivación de la enfermedad local y diseminación importante. La localización de los quistes se encuentra con preferencia en las células del SNC, coriorretina y músculos (esquelético y miocardio). El cerebro constituye un refugio especial de los quistes, debido al hecho de que está protegido de los anticuerpos por la barrera hemato-encefálica, carece de un sistema linfático y presenta niveles muy bajos de expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Ocasionalmente los quistes pueden romperse y dejar en libertad los bradizoitos; si son muchos los que se rompen, se produce una reactivación de la enfermedad que puede ser localizada o generalizada.^{2,7}

Por su parte, la transmisión placentaria se realiza directamente a través de los vasos sanguíneos, con inflamación previa del corion o provocando una placentitis con multiplicación en las células sincitiales. Posteriormente pasan a la sangre fetal por un mecanismo de pinocitosis. También se admite el paso a través del líquido amniótico por deglución fetal.^{13,14}

Respuesta inmune del hospedero

Se han establecido dos hipótesis con respecto al control de la replicación del parásito durante la toxoplasmosis crónica. De acuerdo a la primera, la respuesta inmune del hospedero induce la transformación de los taquizoitos en bradizoitos y es crucial en el mantenimiento de *T. gondii* en el estado de desarrollo tardío. La segunda hipótesis sugiere que la respuesta inmune controla la replicación de los taquizoitos pero no ejerce efecto sobre los bradizoitos, los cuales son inofensivos para el hospedero. Esto indica que los parásitos son continuamente liberados de los quistes en los hospederos crónicamente infectados, provocando una amplificación constante del sistema inmune.² En pacientes con SIDA, la respuesta inmune humoral y celular está alterada. A pesar de lo recurrente que se torna la infección en ellos, la determinación de anticuerpos no resulta útil en el establecimiento de la reactivación.¹⁵

En pacientes inmunocompetentes, la infección aguda con *Toxoplasma* activa una cascada de respuestas inmunes

protectoras. El parásito entra al hospedero a nivel del intestino mucosal y evoca la producción de anticuerpos de tipo IgA, lo que constituye más del 80% del total de anticuerpos en mucosa y ha mostrado ser un importante modulador de la protección e indicador de la infección.^{3,16,17}

Si el parásito evade la respuesta inmune mucosal, se activan la inmunidad humoral y celular. Durante la respuesta humoral en la infección toxoplasmica adquirida, el parásito induce rápidamente niveles detectables de anticuerpos de tipo IgM e IgG en el suero. La evolución más frecuente (>90% de los casos), sea o no la infección sintomática, ocurre con nivel elevado de IgM que desaparece después de varios meses, título de IgG ascendente durante dos o tres meses, hasta llegar o pasar de 1000 UI/mL o título de IgG persistente durante 6 a 12 meses, para después ir disminuyendo lentamente. En respuestas mayores y prolongadas están presentes títulos muy elevados de IgG (>1000 UI/mL) durante años, acompañados o no de IgM. En respuestas mínimas, observadas frecuentemente cuando se aplica un tratamiento precoz, los títulos de IgM pueden ser mayores o menores, sin embargo ocurre un ascenso lento y de débil amplitud de los niveles de IgG, hasta un máximo de 100 UI/mL. Para considerar como primoinfección a las respuestas sin aparición de IgM se toma en cuenta la aparición y aumento de los títulos de IgG durante dos o tres meses, hasta 1000 UI/mL o más y la persistencia durante 6 a 12 meses de los títulos de IgG.^{17,18}

Sin embargo, la inmunidad mediada por células es la mayor respuesta protectora activada por el parásito durante la infección al hospedero. Los macrófagos son activados siguiendo la fagocitosis de parásitos opsonizados por anticuerpos. Estudios recientes han demostrado que si el parásito no es fagocitado y entra al macrófago por penetración activa, éste continúa la replicación.^{2,19}

Las células T son activadas por una gran variedad antigenica, pudiendo ser antígenos asociados a membrana o citoplasmáticos. La vía de presentación de antígenos mediada por los linfocitos CD8+ está regulada por las moléculas del CMH y, de esta forma, parece controlarse el número de quistes de *T. gondii* que sobrevivirán. La respuesta de células T CD4+ y CD8+ es antígeno-específica, además estimula la producción de varias linfocinas (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10). Estas linfocinas junto a la IL-12 producida por los macrófagos expanden células T y células asesinas naturales (NK).^{2,18,20,21} La IL-10 y la IL-12 parecen ser cruciales en la fase inicial de la infección y menos importantes durante la toxoplasmosis crónica. Mientras que la IL-12 juega un papel primordial en el inicio de una inmunidad mediada por células, fuerte y efectiva contra los taquizoitos de *T. gondii*, la IL-10 parece modular la síntesis, tanto de IL-12 como la del interferón γ (IFN-γ) *in vivo*, evitando una respuesta inmune

excesiva que podría causar inflamación extensiva y daño en los tejidos hospederos.^{2,22-24} Además de la IL-12, también las IL-7 y 15 parecen ser importantes durante la infección aguda, regulando la producción de IFN- γ . Las citocinas como el IFN- γ y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), activadores de la función de los macrófagos, son importantes en el control de la replicación de los taquizoitos durante las fases aguda y crónica de la infección.^{2, 25-28}

Manifestaciones clínicas

La inmensa mayoría de las infecciones transcurren de forma asintomática, o con ligera sintomatología no específica en personas cuyo sistema inmunológico esté sano.^{1,2} Las principales formas clínicas de la enfermedad son:

Toxoplasmosis aguda. Es rara y con frecuencia no es diagnosticada, pero después de un período de incubación de 5 a 18 días, aparece bruscamente un síndrome febril de tipo séptico, con fiebre alta, escalofríos, sudoración, cefalea, astenia, anorexia y rara vez exantema. Provoca además, dolor en la faringe, tos y expectoración. En los casos severos, se presentan trastornos gastrointestinales. Existe compromiso de los ganglios mesentéricos, los cuales aumentan de tamaño. Con frecuencia se presentan mialgias y astralgias. Los casos severos de la enfermedad se pueden manifestar clínicamente como encefalitis, hepatitis o miocarditis.^{1,2,4}

Toxoplasmosis ganglionar o linfática. Es la forma clínica más común de la toxoplasmosis adquirida y se presenta en niños y adultos jóvenes. Puede transcurrir inicialmente en forma asintomática o con ligeros síntomas. El período de incubación varía entre dos semanas y dos meses. El cuadro clínico más frecuente es un síndrome febril con las características descritas de la forma aguda, en el cual predominan las poliadenopatías. Los ganglios linfáticos más fácilmente reconocibles son los cervicales y los suboccipitales de la cadena espinal. Los ganglios aumentan de tamaño y se tornan de consistencia dura y dolorosa. A veces está asociada a faringitis de tipo granulomatosa. En general, la evolución es benigna y después de varias semanas o meses desaparece el cuadro característico, aunque persiste por mucho tiempo la astenia y las adenopatías. Excepcionalmente existen complicaciones graves. La toxoplasmosis ganglionar puede confundirse con mononucleosis infecciosa, por este motivo se le llama también pseudomononucleosica. Generalmente esta forma es transitoria y en muchos casos pasa inadvertida para el paciente.^{1,2}

Toxoplasmosis ocular. En los ojos, los infiltrados de monocitos, linfocitos y células plasmáticas pueden producir lesiones unifocales ó multifocales. Pueden ser observadas lesiones granulomatosas y retinocoroiditis en la cámara posterior, seguidas por retinitis aguda necrosante. Otras compli-

caciones de infección oculares incluyen iridociclitis, cataratas y glaucoma.^{2,6}

Toxoplasmosis congénita. Cuando la madre se infecta por primera vez durante el embarazo, existe el riesgo de transmisión congénita en el 65% de los fetos cuyas madres tuvieron la infección en el último trimestre; esta cifra disminuye hasta el 30- 54% cuando la infección fue adquirida en el segundo y a 10-15% si lo fue en el primer trimestre. La infección en la madre es generalmente benigna o transcurre asintomática. Si la infección fue adquirida antes de la gestación (seis meses o más antes de la concepción), el niño no desarrolla infección congénita. También se plantea que una madre que parió un niño con toxoplasmosis no vuelve a tener otro con la enfermedad. Se han descrito casos de abortos o mortinatos en infecciones recientes, pero no hay evidencia definitiva de abortos a repetición asociados a la toxoplasmosis.^{2,3,14} Según la literatura, el 70% de los recién nacidos infectados son asintomáticos, el 20% tiene una forma aguda generalizada o secuelas neurológicas y el 10% presenta compromiso ocular solamente. Los síntomas que aparecen en el recién nacido dependen del momento de la infección del feto.^{2,14,29}

Otras localizaciones de la toxoplasmosis. En algunos casos, la toxoplasmosis se manifiesta clínicamente como una enfermedad que afecta un sólo órgano, diferente a las formas ocular o ganglionar, descritas anteriormente. Esto puede ocurrir a pesar de que haya existido previamente una disseminación transcurrida en forma subclínica o no reconocida clínicamente. Entre los cuadros clínicos predominantes en un órgano se pueden mencionar la toxoplasmosis pulmonar, miocarditis o pericarditis y la toxoplasmosis cerebral, que aparece esencialmente en pacientes inmunodeprimidos. En estos casos existe una encefalitis clínica con o sin la enfermedad generalizada, ocurriendo generalmente en pacientes con SIDA.^{2,5,15}

En enfermos con alteraciones inmunológicas, la toxoplasmosis puede presentarse como una enfermedad diseminada. En la mayoría de los casos es probable que sea la reactivación de una infección latente más que una infección primaria. La enfermedad es en particular frecuente en pacientes con SIDA, pero también se observa en ocasiones en enfermos con trastornos hematológicos malignos (en especial la enfermedad de Hodgkin) y con trasplante de órganos. La manifestación más común en pacientes con SIDA es la afección del SNC con fiebre, cefalea y confusión que progresan hasta el coma, signos neurológicos focales y convulsiones.⁴

Epidemiología

La prevalencia de infección con *Toxoplasma gondii* en el hombre es muy elevada en todo el mundo, alcanzando hasta un 90% en regiones urbanas como Londres y París.²⁸ Las características

del medio influyen en la prevalencia, siendo mayor en regiones cálidas y/o húmedas, y más baja en climas secos y fríos. También hay diferencias en las tasas de positividad con relación a la altitud, correspondiendo las más altas a las áreas de mayor elevación sobre el nivel del mar. Los factores económicos y sociales no tienen relación especial con el parásito, pero los factores culturales sí, pues la costumbre de comer carne cruda o semicocida y la de tener gatos en los hogares aumentan la probabilidad de infección.^{2,4} La prevalencia también aumenta con la edad como resultado de la exposición continua al riesgo de infección por el consumo de carne cruda o la ingestión de ooquistes introducidos en el ambiente por las deyecciones de los gatos (NOTA DEL REVISOR: la infección es solo con gatos de <6 meses de edad). Entre vegetarianos estrictos también se encuentra una alta prevalencia.^{2,4}

Los porcentajes de incidencia varían de un lugar a otro por razones desconocidas. Bélgica reporta una positividad de 16.9% en personas mayores de 30 años; Holanda informa una tasa de 64% entre la población de 20 a 22 años y Estados Unidos alcanza hasta un 67% en individuos mayores de 50 años. En América Central, Francia, Turquía y Brasil la seroprevalencia es mucho mayor (aproximadamente 90%) alrededor de los 40 años. Todos estos datos demuestran que la positividad aumenta con la edad, que la infección existe en todos los países en que ha sido estudiada, y que la frecuencia es similar en uno u otro sexo. En países como El Salvador y Haití, se reporta una seroprevalencia superior al 90% entre los adultos. Sin embargo, los niveles de positividad disminuyen considerablemente en países como Italia (40.7%), Dinamarca (27.4%), Finlandia (20.3%), Noruega (10.9%) y Reino Unido (7.7%). En las Islas del Pacífico no abundan los gatos y el hombre no presenta anticuerpos contra *Toxoplasma*. En países como Estados Unidos se ha estimado que la seroprevalencia crece el 1% cada año.^{2,30-38} En Cuba el porcentaje de positividad se estima entre un 51-75%.³⁹⁻⁴⁵

Las mujeres embarazadas constituyen el grupo de la población en el cual la adquisición de la toxoplasmosis repercute en forma más notoria, debido al riesgo de transmisión para el hijo. La incidencia más alta (93%) y una seroconversión entre el 3-5% ha sido señalada en las mujeres parisinas que prefieren la carne cruda o poco cocida, lo cual justifica que al menos el 50% de sus hijos estén infectados.^{38,46} En Estados Unidos y el Reino Unido se estima que cada año nacen 10 de cada 10 000 niños con toxoplasmosis adquirida congénitamente, y que la toxoplasmosis existe en forma asintomática crónica aproximadamente en la mitad de la población.^{2,30}

Métodos de diagnóstico

La toxoplasmosis es una enfermedad de difícil diagnóstico parasitológico, pues no es fácil demostrar el agente etiológico y establecer la relación entre la infección y la enfermedad, por

esta razón, el trabajo de laboratorio es básico para realizar el diagnóstico etiológico. Existen varios procedimientos para demostrar el parásito en forma directa y otros de tipo indirecto para la búsqueda de anticuerpos específicos.

Los métodos directos proporcionan diagnóstico de infección aguda con gran seguridad. Son poco empleados debido a que la mayor parte de las veces se utilizan técnicas y procedimientos laboriosos y lentos, como la cordocentesis. Aunque la observación del parásito es lo ideal, sólo es posible hacerlo en un reducido número de casos. Se incluyen métodos como visualización de los taquizoitos en muestras de líquidos cefalorraquídeo (LCR) o amniótico; la inoculación en ratón (Cepa NURI) para cualquier tipo de muestra y la técnica de cultivo en fibroblastos.^{2,4,47}

Por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede detectarse el ADN de *T. gondii* en tejidos y fluidos corporales. Cuando la misma se aplica a los tejidos donde puede haber quistes, resulta imposible distinguir la infección latente de la activa, pero es válida para el estudio de sangre, LCR o líquido amniótico donde no hay quistes.⁴⁸

El diagnóstico indirecto es el más empleado, no obstante, las pruebas serológicas presentan algunos inconvenientes como su insuficiente estandarización, dificultades de interpretación y el escaso resultado que proporciona en infecciones latentes. Se basan en comprobar la seroconversión (aumento significativo del nivel de anticuerpos específicos en por lo menos cuatro veces) en dos muestras de sangre extraídas con un intervalo de dos semanas. Ambas muestras deben ser estudiadas en el mismo laboratorio y usando las mismas técnicas.

Lo ideal es emplear simultáneamente dos pruebas. Las diferentes pruebas serológicas utilizan distintos antígenos y muchas de las técnicas dan un pequeño porcentaje de falsos positivos y de falsos negativos. Los métodos serológicos actuales se presentan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Métodos serológicos actuales para la detección de anticuerpos específicos contra *Toxoplasma gondii*.

Método

Prueba de tinción o Dye test de Sabin-Feldman

Reacción de aglutinación directa (AD)

Técnica de ISAGA

Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

Reacción de hemaglutinación indirecta (HAI)

Ensayo inmunoenzimático sobre fase sólida (ELISA)

Dye-Test. Las diluciones de suero descomplementado se incuban a 37 °C con los parásitos vivos y suero humano fresco desprovisto de anticuerpos y de acción lítica espontánea. El complemento, activado por los anticuerpos unidos a la superficie del microorganismo, lisa la membrana celular y mata al mismo. La lectura se hace con el microscopio de contraste de fase. Este método de referencia se practica poco porque implica mucho manejo y la producción regular de parásitos. El umbral de positividad normalmente admitido es de 2 UI/mL.

AD. Se usa para la determinación de IgG. El suero previamente tratado con 2-mercaptoetanol, se estudia en placa de microaglutinación sobre dos diluciones diferentes o más, según se trate de un tamizaje o de una titulación. Una reacción negativa se traduce en la formación de un botón de sedimentación redondo, de bordes netos. Las reacciones positivas muestran una sedimentación en forma de velo cuyas características morfológicas pueden diferir de un suero a otro: velo homogéneo, granuloso o de bordes replegados. En las diluciones progresivas en base dos, el paso de la reacción totalmente positiva a la reacción perfectamente negativa se hace generalmente en tres a cinco diluciones. Esto permite una comparación muy exacta de los sueros de un mismo individuo, dado que la identidad o las diferencias entre los sueros pueden observarse sobre varios pocillos.

ISAGA. La etapa de captura de las moléculas de IgM séricas por un anticuerpo monoclonal anti-IgM humana, fijado sobre las paredes de los pocillos de una placa de microtitulación, elimina las reacciones falsas positivas ligadas al factor reumatoide y las falsas negativas por competencia con la IgG. La especificidad anti-toxoplásrica es en seguida revelada por adición de parásitos, estos sedimentan en botón cuando la reacción es negativa o se adsorben a las paredes que forman un velo cuando hay IgM presente. La forma de lectura es idéntica a la de AD. La misma metodología puede aplicarse a la investigación de IgA adaptando la especificidad del anticuerpo fijado sobre el soporte. Una estimación cuantitativa del nivel de IgM se realiza por el estudio de tres diluciones idénticas del mismo suero, con concentraciones crecientes del antígeno. La suma de índices de absorción de cada pocillo varía de 0 a 4 según el diámetro, y permite atribuir al suero analizado un índice ISAGA de 0 a 12.

IFI. Se ponen en contacto parásitos inactivados, depositados sobre un portaobjeto de cristal, con una muestra diluida del suero a analizar. Los anticuerpos presentes se fijan sobre el parásito y el revelado se pone de manifiesto con la ayuda de anti-inmunoglobulinas humanas marcadas con isocianato de fluoresceína, observándose en el microscopio de fluorescencia. La lectura se facilita por una tinción de contraste con azul de Evans. Para el tamizaje se utiliza un conjugado

anti-IgG total humana y para confirmación, las inmunoglobulinas humanas usadas son específicas anti-IgG o anti-IgM.

HAI. Los glóbulos rojos estabilizados y sensibilizados se ponen en contacto con la muestra a analizar. La presencia de anticuerpos se traduce por un fenómeno de hemaglutinación. El tratamiento del suero con 2-mercaptoetanol permite distinguir la IgG tras la supresión de la actividad aglutinante de la IgM.

ELISA. Este método presenta ventajas como son: la ausencia de riesgo durante la manipulación, automatización y la estabilidad de los reactivos que se emplean en su ejecución, lo que unido a una elevada sensibilidad y especificidad lo han hecho valioso en el diagnóstico de enfermedades parasitarias. Este ensayo puede ser utilizado en la búsqueda de抗ígenos y anticuerpos en diferentes tipo de muestra. Las técnicas inmunoenzimáticas permiten la detección de anticuerpos anti-toxoplásicos en un medio complejo y normalmente se utilizan tres principios técnicos para la detección de estos anticuerpos: la inmuno-competencia, el método indirecto y la inmunocaptura.

Otra técnica de más reciente aparición es la difusión en gel para estudios de anticuerpos en suero o en humor acuoso, que es útil para el diagnóstico de toxoplasmosis ocular y en pacientes inmunodeprimidos. También son empleados ensayos como la contrainmunoelectroforesis, radioinmunoensayo y fluoro-inmunoensayo. Se han desarrollado otras pruebas serológicas, pero no se utilizan de rutina, como son las pruebas de látex e inmunodifusión en agar. Se usan, además, las técnicas de radio-precipitación, para la detección de抗ígenos excretados o secretados por los taquizoitos.^{2, 3, 49-53}

Tratamiento y profilaxis

La toxoplasmosis es reconocida como la mayor causa de morbidez neurológica y mortalidad en pacientes con SIDA y provoca además, trastornos neurológicos y psicomotores en niños infectados congénitamente, por lo que constituye motivo de preocupación y controversia, haciéndose necesario un diagnóstico cuidadoso de la infección en el laboratorio, antes de indicar cualquier tratamiento.¹

No existe ningún tratamiento totalmente satisfactorio para combatir la toxoplasmosis. La toxoplasmosis puede ser tratada con una variedad de fármacos, en donde la quimioterapia es supresiva de la proliferación toxoplásrica, pero no erradica la infección, es decir, no destruye los parásitos que se encuentran dentro de los quistes. Los fármacos están, por tanto, dirigidos a las lesiones activas y ocasionalmente a la disminución de la reacción inflamatoria. En pacientes con SIDA, una vez que se adquiere la enfermedad, el paciente deberá seguir tomando sus medicamentos para siempre, de otra manera, la enfermedad

aparecerá nuevamente. Debido a lo seria que es esta parasitosis usualmente son necesarios por lo menos dos fármacos.^{2,54-57}

Existen varios fármacos que han probado ser eficaces, entre ellos los más importantes son la pirimetamina (Daraprim), sulfonamidas y espiramicina. Otros como azitromicina (Zithromax), claritromicina (Biaxin), trimetrexato, doxiciclina (Vibramycin) y atovacuona (Mepron), pueden ser útiles en el tratamiento de la toxoplasmosis cerebral.⁵⁴⁻⁵⁷

La actividad de la espiramicina queda limitada a los taquiozoitos, pues no atraviesan la membrana del quiste y, por lo tanto, no actúan sobre los bradizoitos. No obstante, algunos autores señalan que la espiramicina sí puede penetrar el interior del quiste. El tratamiento de elección es la asociación de pirimetamina y sulfonamidas. La espiramicina es menos tóxica, aunque menos activa que la pirimetamina, pudiendo emplearse asociada a ésta o a las sulfamidas, siendo por tanto el fármaco de elección para el tratamiento de la toxoplasmosis en el embarazo.^{55,56}

La pirimetamina se administra por vía oral, penetra bien en el LCR y produce bloqueo secuencial en el metabolismo del ácido fólico o folínico por activación de inhibidores enzimáticos en diferentes puntos de la vía metabólica. Es depresor de la médula ósea y puede ocasionar trombocitopenia, y a veces anemia y leucopenia, por lo que en el transcurso del tratamiento deben realizarse controles de sangre periférica dos veces por semana. Para evitar su efecto tóxico, puede suministrarse ácido fólico por vía oral o intramuscular. Las personas con toxoplasmosis generalmente usan Leucovorin, una forma de ácido fólico para prevenir la anemia.⁵⁴⁻⁵⁷

Una combinación de pirimetamina + sulfadiacina + ácido fólico es eficaz para inhibir la replicación de trofozoitos y la posible diseminación durante los períodos en que se administran corticosteroides. Aunque esta combinación puede causar una disminución de glóbulos blancos y problemas de riñón, es muy efectiva contra la toxoplasmosis. Más del 80% de las personas muestran mejoría después de dos a tres semanas de tratamiento.⁵⁴⁻⁵⁷

La más activa de las sulfamidas es la sulfadiacina, que se comporta de forma sinérgica con la pirimetamina, pudiendo además sustituirse por sulfonamidas triples (sulfameracina y sulfametacina). La sulfadiacina es un medicamento tipo sulfa y aproximadamente la mitad de las personas que lo toman experimentan una reacción alérgica con síntomas como urticaria, comezón y náusea, también se presenta salpullido y a veces fiebre. Las reacciones alérgicas pueden evitarse usando una técnica de desensibilización, en donde los pacientes comienzan a tomar dosis muy pequeñas del medicamento y

luego van aumentando la cantidad hasta que llegan a tolerar la dosis completa. Las personas que no toleran medicamentos tipo sulfa pueden usar Clindamicina (Cleocin o Dalacin) en lugar de sulfadiacina, aunque la clindamicina puede causar diarrea a algunas personas.^{54,55} En ambas combinaciones los efectos secundarios son importantes y en muchos pacientes es imposible completar las seis-ocho semanas de tratamiento.

No se precisa un tratamiento específico para los pacientes con toxoplasmosis aguda sin ninguna otra anomalía, pero si para los que presenten una sintomatología grave o una retino-coroiditis activa, en los cuales, la administración de un corticosteroide como la prednisona permite reducir el proceso inflamatorio y la cicatrización consiguiente de la retina. Fuera de esta indicación, los corticosteroides están contraindicados en el tratamiento de la toxoplasmosis.⁵⁵

En cuanto a la toxoplasmosis ocular, un régimen terapéutico eficaz es la combinación de clindamicina y sulfadiacina, pero hay que valorar los efectos colaterales potenciales de la clindamicina (como la colitis pseudomembranosa) y sopesarlos con los de la pirimetamina al considerar el posible uso de este régimen.⁵⁵

El cotrimoxazol (trimetropin + sulfametoxyzol) ha probado ser eficaz en la terapia, aunque su actividad es inferior a la asociación de la pirimetamina y sulfadiacina o pirimetamina y sulfonamidas triples por lo que no se recomienda con frecuencia debido a su intolerancia y efectos secundarios. En este tipo de paciente se recomienda comenzar con un régimen de sensibilización.^{54, 55, 57}

La necesidad, duración y dosis utilizadas en la terapéutica depende del cuadro clínico y el tipo de paciente a tratar. En la mayoría de las personas adultas inmunocompetentes y con afección linfoadenopática no se requiere tratamiento anti-*Toxoplasma* específico. Mientras se administran estos fármacos, debe evitarse el embarazo y la concepción siguiente debe ser por lo menos un mes después de finalizado el tratamiento. Hasta el momento, no se ha observado resistencia a los fármacos por parte del parásito.^{2, 47, 54, 55}

En los casos de los pacientes inmunodeprimidos y embarazadas seronegativas a este parásito se hace necesario que cumplan las siguientes medidas higiénicas sanitarias:

- Cocción adecuada de los alimentos y en especial de las carnes.
- Beber agua potable.
- Lavarse las manos con agua y jabón antes de ingerir alimentos.
- Lavar las verduras y frutas antes de consumir.

- Si se trabaja con tierra, protegerse con guantes y máscara.
- Tener especial cuidado con los gatos. Preferiblemente, este tipo de pacientes debe evitar el contacto con los gatos y en especial con sus heces. Si tiene que realizar el cambio de la arena higiénica, debe realizarlo con máscara y guantes. Despues lavarse bien las manos.
- Mantener los gatos dentro de la casa para que no salgan de cacería y alimentarlos con carnes bien cocidas.

Referencias

1. Botero D, Restrepo M. Toxoplasmosis. En: Parasitosis Humana. 2a ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 1992. p. 231-48.
2. Kasper LH. *Toxoplasma* infection. En: Harrison's principles of internal medicine. 14 ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc; 1998. p. 1197-202.
3. Remington JS, McLeod R, Desmonts G. Toxoplasmosis. En: Infectious diseases of the fetus and newborn. 5a ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 205-346.
4. Masur H. Toxoplasmosis. En: Cecil Tratado de Medicina Interna. 19 ed. México: Interamericana. Vol.2; 1994.p. 2310-14.
5. Okome M, Mbounja ME, Kombila M. Spectrum of opportunistic infections in subjects infected with HIV. Santé 2000; 10: 329-37.
6. Oréfice F, Bonfioli AA. Uveíte clínica e cirúrgica. En: Toxoplasmose. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica; 2000. p. 619-80.
7. Dubey JP, Speer CA, Shen SK, Kwok OCH, Blixt. Oocyst-induced murine toxoplasmosis: life cycle, pathogenecity, and stage conversion in mice fed *Toxoplasma gondii* cyst. J Parasitol 1997; 83: 870-82.
8. Boothroyd JC, Hehl A, Knoll LJ, Manger IE. The surface of *Toxoplasma*: more and less. Intern J Parasitol 1998; 28: 3-9.
9. Speer CA, Clark S y Dubey JP. Ultraestructure of the oocysts, sporocysts, and sporozoites of *Toxoplasma gondii*. J Parasitol 1998; 84: 505-12.
10. Thulliez P. Ciclo de *Toxoplasma gondii*. En: Toxoplasmosis y diagnóstico. Madrid: Coimpress SA; 1996. p. 5-6.
11. Jerome ME, Radke JR, Bohne W, Roos DS, White MW. *Toxoplasma gondii* bradizoytes form spontaneously during sporozoite-initiated development. Infect Immun 1998; 66: 4838-44.
12. Acha PN y Szyfres B. Toxoplasmosis. En: Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales. 2a ed. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 1989. p.646-58.
13. Chatterton JM. Pregnancy. En: Human toxoplasmosis. New York: Oxford Medical Publications; 1992. p. 144-83.
14. Petersen E, Pollak A, Reiter-Owona I. Recent trends in research on congenital toxoplasmosis. Int J Parasitol 2001; 31:115-44.
15. Anthonys H, Clifford L. Human Immunodeficiency virus (HIV) disease: AIDS and related disorders. En: Harrison's principles of internal medicine. 14 ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc; 1998. CD-ROM.
16. Chardes T, Bout D. Mucosal immune response in toxoplasmosis. Res Immunol 1993; 144 : 57-60.
17. Jenum PA, Stray-Pedersen B. Development of specific immunoglobulins G, M and a following primary *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. J Clin Microbiol 1998; 36: 2907-13.
18. Denkers EY, Gazzinelli RT. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 569-88.
19. Montoya JG, Remington JS. Studies on the serodiagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. Clin Infect Dis 1995; 20: 781-9.
20. Nojimoto ITI, Hoshino S, Nagasse TK, Camargo ME. Lectins for the detection of IgM antibodies to *T. gondii* in the diagnosis of acute toxoplasmosis by immuno-fluorescence test. Rev Inst Med Trop 1987; 29: 354-60.
21. Sabauste CS, de Waal R, Fuh F. Role of CD80 (B7.1) and CD 86 (B7.2) in the immune response to an intracellular pathogen. J Immunol 1998; 160: 1831-40.
22. Scharton-Kersten TM, Wynn TA, Denkers EY, Bala S, Showe L, Grunvald E, et al. In the absence of endogenous IFN- γ mice develop unimpaired IL-12 responses to *Toxoplasma gondii* while failing to control acute infection. J Immunol 1996; 157: 4045-54.
23. Sánchez R, Sánchez E, Rodríguez N. Interleucina 12 contra enfermedades infecciosas. Rev Cubana Med 2001; 40: 118-21.
24. Neyer LE, Grunig G, Fort M, Remington JS, Rennick D, Hunter CA. Role of interleukin-10 in regulation of T-cell-dependent and T-cell-independent mechanisms of resistance to *Toxoplasma gondii*. Infect Immun 1997; 1675-82.
25. Gazzinelli RT, Wysocka M, Hiény S, Scharton-Kersten T, Cheever A, Kuhn R, et al. In the absence of endogenous IL-10, mice acutely infected with *Toxoplasma gondii* succumb to a lethal immune response dependent upon CD4+ T cells and accompanied by overproduction of IL-12, IFN- γ , and TNF- α . J Immunol 1996; 157: 798-805.
26. Gazzinelli RT, Hakim FT, Hiény S, Shearer GM, Sher A. Synergistic role of CD4+ and CD8+ T lymphocytes in IFN- γ production and protective immunity induced by an attenuated *Toxoplasma gondii* vaccine. J Immunol 1991; 146: 286-92.
27. Dimier I, Bout DT. Interferon γ activated primary enterocytes inhibit *Toxoplasma gondii* replication: a role for intracellular iron. Immunology 1998; 94: 488-95.
28. Dimier I, Bout DT. Inhibition of *Toxoplasma gondii* replication in IFN- γ activated human intestinal epithelial cells. Immunol Cell Biol 1997; 75: 511-14.
29. Benenson A. Toxoplasmosis congénita. En: El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. 15 ed. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública: Organización Panamericana de la Salud; 1992. p. 520-3.
30. Allain JP, Palmer CR, Pearson G. Epidemiological study of latent and recent infection by *Toxoplasma gondii* in pregnant women from a regional population in the U.K. J Infect 1998; 36: 189-96.
31. Morten L, Larcen SO, Petersen E. Prevalence, incidence and geographical distribution of *Toxoplasma* antibodies in pregnant women in Denmark. Scand J Infect Dis 1993; 25: 751-6.
32. Lappalainen M, Koskela P, Hedman K, Teramo K, Ammala P, Hiilesmaa V, et al. Incidence of primary *Toxoplasma* infections during pregnancy in Southern Finland: A prospective cohort study. Scand J Infect Dis 1992; 24: 97-104.
33. Lebech M, Larsen SO, Petersen E. Prevalence, incidence and geographical distribution of *Toxoplasma gondii* antibodies in pregnant women in Denmark. Scand J Dis 1993; 25: 751-3.
34. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, et al. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35 940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. J Clin Microbiol 1998; 36: 2900-06.
35. Jenum PA, Kapperud G, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Prevalence of *Toxoplasma gondii* specific immunoglobulin G antibodies among pregnant women in Norway. Epidemiol Infect 1998; 120: 87-92.
36. Bowman RJ. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in rural Indian: A preliminary study. Transact Royal Soc Trop Med Hyg 1991; 85: 622.

37. Logar J, Novak-Antolic Z, Zore A, Cerar V, Likar M. Incidence of the congenital toxoplasmosis in the Republic of Slovenia. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 105-08.
38. Dupouy CJ, Lavareda S, Maslo C. Distribución mundial de la prevalencia de la inmunidad toxoplasmica. *Med Mal Infect* 1993; 23: 139-47.
39. Fernández JL. Screening technology development-The Cuban Experience. 8th International Symposium on Neonatal Screening and Inaural Meeting of the International Society for Neonatal Screening. Abstracts Book, Sidney, Australia. 1991.
40. López R, Fano R, Contreras R, Font L. Anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* en cubanos donantes de sangre. *Rev Latin Amer Microbiol* 1993; 35: 207-10.
41. López R, Pérez X, Guerra E, Herrera R, Acosta C. Toxoplasmosis entre mujeres embarazadas en Ciudad de la Habana. *Biomed* 1993; 13 (4): 173-8.
42. López R, Pérez X, Collazo JE, Acosta C. Anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* en niños cubanos. *Biomed* 1993; 13: 183-6.
43. Collazo JE, Lopez R, Ginorio D, Llamos R, Contreras R. Anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* en pacientes con síntomas atribuibles a toxoplasmosis. *Biomed* 1993; 13: 179-82.
44. González T, Bacallao J, García C, Molina JR. Prevalencia de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* en una población de mujeres embarazadas en Cuba. *Gac Med Mex* 1991; 131: 499-503.
45. Acosta C, Pérez X, García R. Presencia de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* en embarazadas residentes en Ciudad de la Habana. *Rev Biomed* 2001; 12: 250-54.
46. Markell EK, Voge M, John DT. Otros protozoos de la sangre y los tejidos. En: Parasitología médica. 6a ed. Madrid: Interamericana; 1990. p. 104-51.
47. Tenter AM, Heckerth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol* 2000; 30:1217-58.
48. Jenum PA, Holberg-Petersen M, Melby KK, Stray-Pedersen B. Diagnosis of congenital *Toxoplasma gondii* infection by polymerase chain reaction (PCR) on amniotic fluid samples. *APMIS* 1998; 106: 680-6.
49. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Gudersen A. Improved diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by determination of anti-*Toxoplasma* immunoglobulin G avidity. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1972-7.
50. Eaton RB. Evaluation of neonatal *Toxoplasma gondii* IgM FEIA. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 3147-50.
51. Foudrinier F, Marx-Chemla C, Aubert D, Bonhomme A, Pinon JM. Value of specific immunoglobulin A detection by two immunocapture assay in the diagnosis of toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 585-90.
52. Machín R, De la Cruz F, Pividal J. Comparación del ELISA con las técnicas de inmunofluorescencia indirecta y fijación de complemento para el diagnóstico de la toxoplasmosis. *Rev Cub Med Trop* 1985; 37: 269-77.
53. López O. Estudio de dos técnicas inmunoparasitológicas para la detección de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii*. Tesis. La Habana: Universidad de la Habana; 1991.
54. Iñigo MA, Sánchez A, González M. Profilaxis de las infecciones oportunistas asociadas al SIDA. *Farm Hosp* 1996; 20: 337-42.
55. Valdés MC, Díaz AG, Svarch N. Actualidades en el tratamiento y profilaxis de la toxoplasmosis. *Rev Cubana Med Gen Inegr* 1996;12: 4-6
56. Kapperud G, Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 405-12.
57. Payen MC, Dewit S, Sommereijns B, Clumerk N. A controlled trial of dapsone versus pyrimethamine-sulfadoxine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii*, pneumonia and toxoplasmosis in patients with AIDS. *Biomed Pharmacother* 1997; 51: 439-45.