

Artículo de revisión

Centro de Inmunología y Biopreparados. Holguín

Aspectos básicos sobre la patogenia, respuesta inmune y bioseguridad en el trabajo con el *Toxoplasma gondii***Basic Aspects about Pathogeny, Immune Response and Biosafety in the Work with *Toxoplasma Gondii***

*Rolando Sánchez Artigas*¹, *Walter Góngora Amores*², *Dailín Cobos Valdes*³, *Yordana Goya Batista*⁴, *Antonio Miranda Cruz*⁵

- 1 Especialista de Segundo Grado en Inmunología. Auxiliar. Centro de Inmunología y Biopreparados. Holguín.
- 2 Licenciado en Microbiología. Departamento de Producción. Centro de Inmunología y Biopreparados. Holguín.
- 3 Máster en Bioseguridad. Licenciada Microbiología. Investigador Agregado. Instructor. Departamento de Investigación-Desarrollo. Centro de Inmunología y Biopreparados. Holguín.
- 4 Licenciada en Tecnología de la Salud. Especialidad Microbiología. Instructor Principal. Departamento de Investigación-Desarrollo. Centro de Inmunología y Biopreparados. Holguín.
- 5 Licenciado en Química. Investigador Agregado. Auxiliar. Departamento de Investigación-Desarrollo. Centro de Inmunología y Biopreparados. Holguín.

RESUMEN

Un gran volumen de artículos científicos sobre patogenia del *Toxoplasma gondii* como agente causal de la Toxoplasmosis y respuesta inmune del hombre frente a este parásito fueron revisados. Estos elementos son muy importantes para lograr

una segura manipulación de este agente biológico. La incorporación de los conocimientos básicos de Bioseguridad para el manejo del *Toxoplasma gondii* no solo cerraron el ciclo de seguridad para disminuir el riesgo biológico que entraña el trabajo con este protozooario, sino que le confirieron a este documento de revisión novedad y actualidad en el tema.

Palabras clave: *Toxoplasma gondii*, patogenia, respuesta inmune, bioseguridad.

ABSTRACT

Many articles about pathogenicity of *Toxoplasma Gondii* and how is the response of the human body against this parasite were revised. These elements are very important to achieve a safe handling of this biological agent. The incorporation of basic knowledge of Biosafety for the management of *Toxoplasma Gondii* not only allowed to reduce the biological risk involved working with this protozoan, but it also offered an up to date issue regarding this topic.

Key words: *Toxoplasma gondii*, pathogeny, immune response, biosafety.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una zoonosis ampliamente difundida por todo el mundo, con un sin número de huéspedes intermediarios entre los cuales se encuentra el hombre. Muchos son los autores que han escrito sobre este tema, han descrito características del parásito, formas en que evade la respuesta del sistema inmune, diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad, pruebas para diagnosticar presencia de anticuerpos, entre otros temas importantes sobre esta zoonosis que cada día adquiere más importancia debido a que es considerada como una infección oportunista que puede ocasionar la muerte a personas inmunodeprimidas.

En esta revisión no solo se persigue caracterizar el parásito con todas sus manifestaciones, ni cómo es la respuesta del sistema inmune ante una infección por *Toxoplasma gondii*, sino que se le ha adicionado un componente de Bioseguridad

para de esta manera cerrar el ciclo de factores esenciales a considerar por el investigador para lograr un trabajo seguro con este parásito.

TOXOPLASMA GONDII

El *Toxoplasma gondii* es el agente etiológico de la toxoplasmosis, una zoonosis de amplia distribución mundial. Es un protozoo apicomplejo perteneciente al orden *Coccidia*. Esta definición zoológica significa que es un microorganismo unicelular evolucionado: con núcleo verdadero, Golgi, mitocondria y, especialmente, una serie de orgánulos particulares, necesarios para la penetración celular, concentrados en un ápice complejo situado en el extremo anterior aguzado ¹⁻³. Este ápice está provisto del conoide, las roptrias, los micronemas y un corsé de microtúbulos que van desde un anillo polar anterior a otro en el extremo posterior y una pared limitante formada por tres capas, que los capacitan para penetrar una nueva célula del hospedador y proseguir el ciclo biológico ³⁻⁴.

Clasificación taxonómica

La clasificación de *Toxoplasma gondii* ha sido modificada en numerosas ocasiones. En la actualidad prevalece el criterio seguido por Levine en 1973 ¹, y aceptada por Frenkel en 1970 ⁵, que consideran que el parásito forma parte del reino Protista, sub-reino *Protozoo*, *Phylum Apicomplexa*, clase *Sporozoasida*, sub-clase *Coccidia*, orden *Eucoccidiorida*, sub-orden *Eimeria*, familia *Sarcocystidae*, género *Toxoplasma*, especie *gondii* ⁶.

Es un parásito intracelular obligatorio, móvil, gram negativo, sin hospedero específico (eurixeno) que tiene forma arqueada, semilunar y carece de flagelos, pese a lo cual tiene autonomía de movimientos de rotación helicoidales, en los que participa toda la célula gracias a las fibrillas dispuestas sobre su superficie. Su tamaño varía según el órgano de donde procedan, entre 2-12 x 1.5-4 μm ³.

Estadios de desarrollo

Toxoplasma gondii se encuentra en tres formas diferentes:

Taquizoito (o trofozoito): es la forma activa de replicación responsable de la diseminación de la infección y de la destrucción tisular, se le localiza en sangre y

tejidos durante la infección aguda; no permanece mucho tiempo fuera de la célula, son parásitos intracelulares obligados y puede infectar cualquier célula y multiplicarse en su interior. Residen en vacuolas y al dividirse, división que se produce cada 4-6 h, pueden provocar la lisis de la célula produciéndose la liberación de los taquizoitos o dar lugar a quistes tisulares ³.

Quiste: son formas de resistencia, pueden llegar a alcanzar un tamaño entre 10 a 200 μm . Puede encontrarse en cualquier tejido u órgano, fundamentalmente en sistema nervioso central y tejido muscular (corazón y músculo estriado esquelético), donde pueden persistir en forma latente durante toda la vida y son capaces de reactivarse ². Poseen una membrana propia y en su interior contienen miles de bradizoitos morfológicamente semejante a los taquizoitos pero con una reproducción más lenta ³. La desecación, la congelación por debajo de los 20 °C y el calor superior a los 60 °C los destruye ².

Ooquiste: son ovaes de 10 - 12 μm . Se encuentra en las heces de los gatos infectados, son eliminados por un período de una a tres semanas con las heces de los felinos que padecen la infección aguda en los 20 a 24 días después de la infección, y pueden eliminarse hasta 10 millones en un solo día. Si las condiciones son favorables pueden permanecer viables en el suelo durante un año o más. Además, suelen ser transportados por insectos y gusanos.

Cuando son eliminados con las heces de los gatos son inmaduros, no esporulados y en condiciones favorables (medio ambiente) alcanzan su estado infectivo al día siguiente de su puesta o durante los cinco días posteriores. Cada ooquiste esporulado contiene dos esporoquistes y cuatro esporozoitos. Una vez esporulados son extremadamente resistentes, incluso a los desinfectantes más potentes. La ebullición o bien el calor seco a temperaturas superiores a los 66 °C los destruye ^{2,3}.

Ciclo de vida

El ciclo de vida de *Toxoplasma gondii* no fue descrito hasta 1970 que se descubre que los hospederos definitivos del parásito eran los miembros de la familia Felidae, incluido el gato doméstico ^{3,5}.

Toxoplasma gondii tiene un ciclo de vida en el hospedero definitivo conocido como fase sexual, esporogónico o enteroepitelial. En el hombre y otros animales (hospederos intermediarios), el parásito hace un ciclo incompleto de reproducción

asexuada donde realiza invasiones extraintestinales frecuentemente a músculos y al sistema nervioso central, denominado también como esquizogónico. Este ciclo incompleto puede ocurrir también el hospedero definitivo.

Los gatos adquieren el *Toxoplasma* por la ingestión de cualquiera de los tres estados infecciosos del parásito: taquizoitos, bradizoitos que forman parte de los quistes tisulares y ooquistes que se encuentra en las heces. Los cambios en la infección y el periodo pre-patente (el tiempo entre infección y la eliminación de ooquistes) varía en dependencia del estado de *Toxoplasma gondii* ingerido. Menos del 50% de los gatos elimina ooquistes después de ingerir taquizoitos o ooquistes, sin embargo, todos eliminan ooquistes después de ingerir quistes tisulares^{2,7,8}.

Cuando el gato ingiere carnes que contienen quistes tisulares, los mismos son disueltos por la acción de las enzimas proteolíticas del estómago y el intestino delgado, liberándose los bradizoitos. Estos penetran en las células epiteliales del intestino delgado e inician la formación de numerosas generaciones asexuales por esquizogonias sucesivas con liberación de merozoitos, antes de los ciclos sexuales, que posteriormente se transforman en macro y microgametocitos que pasan a gametos. Después de la fecundación aparecen los ooquistes, los cuales son excretados en las heces en un estado no-esporulado y no son infectantes⁸. El gato, elimina los ooquistes con las heces sólo por un período breve de 3 a 15 días y al adquirir inmunidad cesa la producción de ooquistes, pero puede reanudarla si se quiebra la resistencia que ha adquirido.

Al mismo tiempo en que algunos bradizoitos entran a las células epiteliales del intestino delgado y se multiplican para producir ooquistes, otros penetran la lámina propia y comienza su multiplicación a taquizoitos. Después de algunas horas de la infección los taquizoitos se diseminan a través de la linfa y la sangre a tejidos extraintestinales, donde pueden penetrar a cualquier tipo de célula, multiplicándose y provocando la muerte de la célula hospedera, y son liberados nuevamente con capacidad para infectar a nuevas células. El hospedero usualmente supera esta fase de infección y el parásito entra en una fase de "descanso" donde se forman los quistes tisulares llenos de bradizoitos³.

En hospederos intermedios no-felinos, como humanos o ratones, el ciclo extraintestinal es similar al del gato. Sin embargo, los estadios sexuales son producidos solamente en el hospedero definitivo.

PATOGENIA

Durante la infección aguda o primaria se produce la parasitemia responsable de la diseminación de los gérmenes en los distintos tejidos.

Los parásitos liberados de los quistes intracelulares (bradizoitos) o de los ooquistes (esporozoitos) por el proceso digestivo en el tracto gastrointestinal del hospedero, se multiplican en los enterocitos y a continuación los trofozoitos formados se diseminan por el torrente sanguíneo o linfático y parasitan las células de una variedad de órganos, particularmente tejidos linfáticos, músculo esquelético, miocardio, retina, placenta y más frecuentemente el sistema nervioso central. La penetración en las células es tanto por penetración activa o como por fagocitosis. Se ha comprobado que el conoide del parásito toma contacto con la membrana plasmática celular y libera enzimas proteolíticas (lizosimas y hialuronidasas) que la disuelven, que permite su entrada a las células no fagocíticas en un tiempo mucho menor que el que invertiría en ser incorporado por fagocitosis ³.

Inmediatamente después de su penetración en la célula, el parásito es separado del citoplasma celular por una vacuola sintetizada conjuntamente entre el parásito y la célula hospedera, en el interior de la cual los taquizoítos se multiplican rápidamente formando clones o pseudo-quistes (células llenas de parásitos). Cuando el número de taquizoítos acumulado en la vacuola es muy elevado la célula se rompe, y provoca necrosis celular y una reacción inflamatoria. Así se liberan al medio extracelular y ocurre la invasión a nuevas células, las que también serán destruidas. Este mecanismo permite la multiplicación rápida de *Toxoplasma gondii* en los primeros días post-infección y su posterior difusión a los ganglios linfáticos mesentéricos, donde una elevada proporción de taquizoítos son destruidos ⁹. A medida que se desencadena la respuesta inmunológica del huésped la multiplicación de los taquizoitos disminuye progresivamente.

Durante la segunda semana post-infección, la multiplicación de los taquizoítos disminuye progresivamente y llega a cesar completamente. En esta fase es cuando el parásito se enquistas. No se conocen bien los factores que influyen la formación de quistes intracelulares, aunque son más numerosos en la fase crónica de la enfermedad cuando los animales ya han desarrollado los mecanismos de inmunidad humoral y celular ³. Los quistes se asientan preferentemente en cerebro, retina, miocardio y músculo esquelético. En los pacientes con alteraciones inmunes se

puede producir la ruptura de los quistes, dando lugar nuevamente a la formación de los taquizoitos cuya proliferación no logra ser controlada de forma efectiva por los mecanismos inmunológicos del hospedero ^{3,10}.

RESPUESTA INMUNE

La respuesta inmune contra el *Toxoplasma gondii* implica tanto la inmunidad humoral (anticuerpos) como la celular (linfocitos T y sus productos).

En individuos inmunocompetentes, después de una infección con este parásito, se producen anticuerpos y sobreviene una respuesta inmunitaria mediada por células. Los anticuerpos y el sistema de complemento son los responsables de eliminar las formas de los parásitos que circulan en los líquidos corporales y así disminuyen la diseminación del microorganismo por esta vía.

La toxoplasmosis puede presentarse como una infección asintomática, con manifestaciones leves que asemejen un proceso gripal, o cursar en forma de cuadro agudo adénico, o similar a la mononucleosis infecciosa, con fiebre, linfadenopatías y linfocitosis, que puede persistir durante semanas o meses. *Toxoplasma gondii* tiene capacidad para diseminarse en todos los tejidos, de hecho es capaz de infectar sitios privilegiados del sistema inmune como la retina, sistema nervioso central y placenta ².

Una vez resuelta la enfermedad pueden permanecer quistes en tejidos, que se reactivan cuando se producen defectos en la inmunidad, pudiendo ser desbastadora en inmunodeprimidos y ser causa de graves complicaciones e incluso de muerte ¹⁰.

La respuesta inmune eferente que se desencadena es determinante para el control del crecimiento del parásito durante la fase aguda de la infección y para prevenir la re-emergencia de una infección aguda en individuos infectados crónicamente ¹¹.

Aunque los bradizoitos son aparentemente inofensivos y se encuentran secuestrados dentro de los quistes, se plantea que es necesario exista memoria inmunológica contra antígenos inmunogénicos del parásito para evitar la re-emergencia hacia la etapa de taquizoito, de hecho, de este parásito oportunista. Este fenómeno (re-emergencia), es observado a menudo en individuos inmunocomprometidos e infectados crónicamente ¹¹. Se ha comprobado que la mayor causa de incidencia de encefalitis en pacientes VIH/sida es la inducida por

Toxoplasma gondii como una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en los mismos ¹⁰.

El sistema reticuloendotelial del hombre es el sitio donde primero se aloja el parásito, se multiplica y conduce a la denominada fase aguda de la enfermedad al activarse el sistema inmune a través de la vía aferente de la respuesta inmune, una infección primaria del parásito tiene como resultado la aparición de una inmunidad que protege contra las reinfecciones en individuos inmunocompetentes ¹². Inmediatamente después del primer contacto entre el parásito y el hospedero se dispara la respuesta con la liberación de citoquinas y la activación de macrófagos y células NK junto a otras células hematopoyéticas y no hematopoyéticas, tratan de limitar la proliferación de *Toxoplasma gondii* ¹², se incrementan las funciones microbicidas de los macrófagos, limitan la replicación de los taquizoitos y se desarrollan procesos catabólicos capaces de degradar el parásito en su interior por sus equipos enzimáticos y facilitan una apropiada respuesta del tipo Th1 ¹¹.

Respuesta inmune celular

La respuesta inmune contra *Toxoplasma gondii* involucra tanto mecanismos humorales como celulares y ambos protegen ante la infección, se ha comprobado que los mecanismos de inmunidad mediada por células desempeñan un papel destacado en la resistencia contra *Toxoplasma*. Los macrófagos, linfocitos T, las células asesinas y las citoquinas liberadas son los principales elementos involucrados en la respuesta inmune ^{11,13,14,15,16}.

Desde hace mucho tiempo se demostró que los linfocitos T son las células esenciales en la protección contra *Toxoplasma gondii*, aún cuando los linfocitos T CD8+ son las células más importante, también se requiere de la presencia de linfocitos T CD4+, los cuales actúan de manera sinérgica con los primeros.

La primera citocina que aparece en la respuesta contra este parásito es la IL-12, Una vez que el macrófago se infecta con *Toxoplasma* se estimula su producción, esta citoquina producida por macrófagos, neutrófilos y células dendríticas, activan las células NK y los linfocitos T CD4+ que inducen la proliferación de los CD8+ para que produzcan IFN- γ e intermediarios nitrogenados y a los macrófagos para que produzcan TNF- α , que eliminan al parásito. Esta secreción de IL-12 es reconocida por las células asesinas (las células con actividad fagocíticas actúan en

sinergia con las Natural Killer), que en respuesta a este estímulo secretan IFN-gamma que activan a los macrófagos infectados ¹¹.

Es una condición necesaria la secreción temprana de IL-12 para que la respuesta inmune inducida se polarice hacia una respuesta Th1 y controlar la infección por el parásito; si lo que ocurre es predominio de secreción de IL-4, la respuesta celular es de tipo Th2 y el individuo se hace susceptible, disminuye la parasitemia y los parásitos pueden escapar a los músculos, tejido nervioso y retina, donde se convierten en quistes hísticos y aparecen un equilibrio entre los parásitos y los títulos de anticuerpos ^{17,18}. En individuos inmunodeprimidos por causa infecciosa o por quimioterapia la enfermedad puede reemerger y reinfectar al individuo, con consecuencias grave que puede provocar la muerte.

El otro mecanismo inmunológico observable en la toxoplasmosis es una respuesta de hipersensibilidad tipo IV, esta reacción puede contribuir de manera significativa con la patogénesis de la enfermedad y facilitar la reacción inflamatoria que aparece cuando los quistes del *Toxoplasma* se rompen y liberan taquizoitos. Los linfocitos sensibilizados conducen a una activación de macrófagos los que aumentan así su capacidad para destruir a los protozoos.

Respuesta inmune humoral

Las inmunoglobulinas son marcadores de la fase aguda o crónica de la infección ¹⁹.

La inmunoglobulina M (IgM), es la primera evidencia que desde el punto de vista inmunológico se detecta y habla a favor de una infección reciente o fase aguda; por sus características moleculares al estar formada estructuralmente por cinco unidades básicas de inmunoglobulinas se convierte en la mejor activadora del complemento, aumenta el nivel de citotoxicidad de las células fagocíticas contra los antígenos de superficie del parásito y permanecen detectables durante muchos meses e incluso años después de producida la infección primaria.

La inmunoglobulina G (IgG), es la segunda en aparecer, facilita el mecanismo de citotoxicidad dependiente de anticuerpos, opsoniza al antígeno, activa al complemento, puede atravesar la placenta y su principal blanco son los antígenos de superficie del parásito.

La inmunoglobulina A (IgA) en la infección con *Toxoplasma* se ha detectado tanto en secreciones mucosales como en el suero. Algunos estudios revelan la importancia de esta inmunoglobulina en la inmunidad a nivel de la mucosa oral frente a quistes

de *Toxoplasma*. Los anticuerpos de este tipo constituyen una de las principales estrategias para el desarrollo de vacúnales contra este parásito.

La presencia de inmunoglobulina E (IgE) aunque poco estudiada, parece ser prometedora como marcador de infección reciente. Investigaciones limitadas sugieren que su presencia en los pacientes con infección aguda es más breve en el tiempo que los niveles de IgM e IgA; de aquí su valor diagnóstico en la primoinfección, para diagnosticar infecciones recientes y de gran interés podría resultar utilizarlo como herramienta en las mujeres gestantes (con su presencia) para la toma de decisiones terapéuticas.

La inmunidad que sigue a la infección aguda suele estar relacionada con una infección persistente, estado que se denomina inmunidad concomitante. Este es un mecanismo por el cual el parásito asegura su supervivencia en la naturaleza.

El comportamiento serológico de los anticuerpos, según la cinética para alcanzar niveles detectables en sangre depende de la sensibilidad de los métodos utilizados para detectarlos y están relacionados con la dinámica de la respuesta inmune ante este parásito. En la primoinfección se producen anticuerpos anti- *Toxoplasma gondii* de las clases IgA e IgM, que son los marcadores que se relacionan con la fase aguda de la enfermedad.

El tiempo de durabilidad en la detección de estas inmunoglobulinas en suero depende de la sensibilidad del método de laboratorio empleado. El método ELISA de inmunocaptura es uno de los de mayor sensibilidad y con el mismo puede verificarse la primoinfección con la presencia de IgA en las primeras semanas y por la IgM hasta cerca de seis meses de ocurrida la misma. Con el empleo de otros métodos menos sensibles se reduce el tiempo en que puede verificarse la primoinfección por estos marcadores.

La cinética de aparición de anticuerpos de la clase IgG se inicia más tarde y sus valores ascienden a título elevados que perduran por más de seis meses y a veces años, donde se mantiene un tiempo en meseta para después decaer hasta valores bajos (pero detectables serológicamente) que se mantendrán estables e indican infección pasada, inmunidad y protección.

La presencia de anticuerpos de la clase IgG en forma mantenida con niveles generalmente bajos, indica que ha existido contacto con el parásito y que el individuo presenta inmunidad para este; en las embarazadas indica que no existe peligro de transmisión al feto.

La ausencia de anticuerpos específicos contra el parásito es reflejo que la gestante no ha estado en contacto con el agente, que carece de inmunidad ante éste y que puede infectarse.

La presencia de IgA, IgM y variaciones significativas del título de IgG en un período corto de tiempo indica infección reciente o activa.

BIOSEGURIDAD

La seguridad biológica o bioseguridad se puede definir como un conjunto de medidas científico – organizativas, entre las cuáles se encuentran las humanas, y técnico-ingenieras que incluyen las físicas, destinadas a proteger al trabajador de la instalación, a la comunidad y al medio ambiente de los riesgos que entraña el trabajo con agentes biológicos o la liberación de organismos al medio ambiente ya sean estos modificados genéticamente o exóticos; disminuir al mínimo los efectos que se puedan presentar y eliminar rápidamente sus posibles consecuencias en caso de contaminación, efectos adversos, escapes o pérdidas ²⁰⁻²².

Otro concepto a considerar a la hora de manipular agentes biológicos es la Bioprotección, que se refiere a las medidas de protección de la institución y del personal destinadas a reducir el riesgo de pérdida, robo, uso incorrecto, desviaciones o liberación intencional de patógenos o toxinas ²³. En la actualidad se está empleando el término de *Biorriesgo* que une los conceptos de *Bioseguridad* y *Bioprotección*.

En los centros donde se manipulen agentes biológicos deben aplicarse correctamente estos conceptos y precisamente la clasificación del agente con que se trabaja constituye la base para el desarrollo de los principios de la Seguridad Biológica: prácticas y procedimientos, equipos de seguridad y diseño de las instalaciones tal y como lo establece la Resolución 8 del 2000 ²⁴.

El primer intento de clasificación de los agentes biológicos fue realizado por el Servicio de Salud de los Estados Unidos, el cual publicó en 1969 una descripción de cuatro grupos de agentes biológicos presentes en la comunidad o usados en los laboratorios. Posteriormente, la Organización Mundial para la Salud (OMS) recomendó que cada país hiciera una clasificación por grupos de riesgo de todos los

microorganismos que se encontraban en su territorio nacional, basándose entre otros, en los factores siguientes ²⁵:

1. Patogenicidad del organismo.
2. Modos de transmisión y gama de hospedantes.
3. Disponibilidad de medidas de prevención eficaces (profilaxis, vacunas, sueros, saneamiento, entre otras).
4. Disponibilidad de tratamiento eficaz (sueros, vacunas).

La clasificación de los agentes biológicos en grupo de riesgos es un paso muy importante en el Sistema Nacional de Bioseguridad porque permite clasificar las instalaciones que manipulan agentes biológicos, facilita la implementación de las prácticas apropiadas y establece los procedimientos de seguridad. En Cuba la *Resolución 38* del 2006 ²⁶, recoge la lista de agentes biológicos del país, donde el *Toxoplasma gondii* se encuentra en el nivel 2 porque presenta un moderado riesgo individual y bajo riesgo comunitario, agente patógeno que puede provocar enfermedades humanas o animales, pero que tienen pocas probabilidades de entrañar un riesgo grave para el personal de laboratorio, la comunidad o el medio ambiente.

La exposición en el laboratorio puede provocar una infección grave, pero se dispone de medidas eficaces de tratamiento y de prevención, y el riesgo de propagación es limitado. En el caso particular de *Toxoplasma gondii* es un parásito que se puede presentar como oportunista y provoca la Toxoplasmosis en pacientes con inmunodepresión, de ahí la importancia del estudio de seroprevalencia en determinados grupos poblacionales con la finalidad de incluir esta prueba dentro de los exámenes de rutina que se le realizan a algunas muestras como las donaciones de sangre.

Un ejemplo de aplicación de las medidas de bioseguridad es el Centro de Inmunología y Biopreparados donde se realizan estos estudios en un área con nivel de *Bioseguridad I* pues se manipulan trofozoitos inactivados del parásito. Se cumplen las prácticas y procedimientos para el nivel de Bioseguridad I a pequeña escala y se usan los equipos de protección personal para este nivel; sin embargo, el diseño de la instalación no cumple con los requisitos que se establecen en la *Resolución 103* del 2002 ²⁷.

La reducción del riesgo biológico se logra principalmente por las prácticas y procedimientos elaboradas e implementadas, los cuales pueden ser aplicados

fácilmente por la administración a un costo mínimo, sin pérdida de la eficiencia y productividad de los trabajadores, además, el personal que ejecuta las actividades posee conocimientos sobre las características y respuesta inmune del parásito que fueron analizados anteriormente.

El proceso biológico que se realiza en el centro e implica la manipulación de este agente biológico es el montaje de la técnica de Inmunofluorescencia Indirecta. La evaluación del riesgo biológico de este proceso se realizó según PNO 0.048, 2008²⁸. Se identificaron y evaluaron un total de seis riesgos, que se desglosan por orden de prioridad para su gestión en tres triviales y tres tolerables. No se evaluaron riesgos como moderados, ni importantes, ni severos, lo cual indicó que el personal que realiza el proceso tiene cultura en materia de bioseguridad y dispone de algunos recursos para la gestión de la seguridad biológica, ya que hasta la fecha no se ha reportado ningún accidente de trabajo por riesgo biológico debido a la manipulación de este agente biológico^{29,30}.

Las principales causas reportadas que contribuyen al riesgo biológico en este proceso fueron:

1. Protección individual no adecuada.
2. Incumplimiento de las normas de conducta.

La capacitación en materia de Seguridad Biológica que incluye los aspectos analizados anteriormente y la inspección de Bioseguridad en el área donde se desarrolla este proceso biológico constituyen acciones preventivas permanentes que en conjunto con el incremento de la gestión para la compra de los medios de protección y el proceso de remodelación de las áreas para el cumplimiento de los requisitos de diseño de las instalaciones tal y como lo establece la resolución 103 del 2002¹⁷, contribuyen a la protección del trabajador frente a este agente biológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Levine ND. Taxonomy of the Sporozoa. J Parasitol. 1970; 56:208-9.
- 2 Subauste CS, Ajzenberg D, Kijlstra A. Review of the Series "Disease of the Year 2011: Toxoplasmosis" Pathophysiology of Toxoplasmosis. Ocul Immunol Inflamm. 2011;19(5):297-306.

- 3 Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structure of *Toxoplasma Gondii* Taquyzoites, Bradizoites and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. Clin Microbiol Review. 1998; 11:267- 99.
- 4 Frenkel JK. Toxoplasmosis: Parasite Life Cycle, Pathology and Immunology. In: Hammond DM, Long PL, (eds.) The Coccidia. Baltimore: University Park Press; 1973:295-341.
- 5 Frenkel JK, Dubey JP, Miller NL. *Toxoplasma Gondii* in Cats: Fecal Stages Identified as Coccidian Oocysts. Science 1970; 167:893-6.
- 6 Atias A. Parasitología clínica. 3ra ed. Santiago de Chile: Publicación Mediterraneo; 1994. p. 81- 282.
- 7 Dubey JP, Frenkel JK. Cyst-Induced Toxoplasmosis in Cats. J Protozool. 1972; 19: 155-77.
- 8 Cruz Mde A, Ullmann LS, Montaña PY, Hoffmann JL, Langoni H, Biondo AW. Seroprevalence of *Toxoplasma Gondii* Infection in Cats from Curitiba, Paraná, Brazil. Rev Bras Parasitol Vet. 2011; 20(3):256-8.
- 9 Berger Schoch AE, Bernet D, Doherr MG, Gottstein B, Frey CF. *Toxoplasma Gondii* in Switzerland: A Serosurvey Based on Meat Juice Analysis of Slaughtered Pigs, Wild Boar, Sheep and Cattle. Zoonoses Public Health. 2011; 58(7) 472-8.
- 10 Kung DH, Hubenthal EA, Kwan JY, Shelburne SA, Goodman JC, Kass JS. Toxoplasmosis Myelopathy and Myopathy in an AIDS Patient: a Case of Immune Reconstitution Inflammatory syndrome. Neurologist. 2011; 17(1):49-51.
- 11 Da Silva RC, Langoni H. *Toxoplasma Gondii*: Host-Parasite Interaction and Behavior Manipulation. Parasitol Res. 2009; 105(4):893-8.
- 12 Sánchez R, Góngora W, Cobos D. Seroprevalencia de anticuerpos IgG anti *Toxoplasma gondii* en receptores pretrasplante renales cubanos, Holguin, 2005. Mem Inst Investig Cienc Salud 2006; 4(2):4-6.
- 13 Hauser W, Sharma S, Remington J. Augmentation of NK cell activity by soluble and particulate fraction of *Toxoplasma gondii*. J Immunol. 1983; 131: 458-63.
- 14 Denkers EY, Gazzinelli RT. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. Clin Microbiol. 1998; 11: 569–588.

- 15 Yap GS, Sher A. Cell-mediated immunity to *Toxoplasma gondii*: initiation, regulation and effector function. *Immunobiology*. 1999; 201: 240–247.
- 16 Lieberman LA, Hunter CA. The role of cytokines and their signaling pathways in the regulation of immunity to *Toxoplasma gondii*. *Int Rev Immunol*. 2002; 21: 373–403.
- 17 Cai G, Kastelein R, Hunter CA. Interleukin-18 (IL-18) enhances innate IL-12 mediated resistance to *Toxoplasma gondii*. *Infect Immun*. 2000a; 68: 6932-8.
- 18 Cai G, Radzanowski T, Villegas EN, Kastelein R, Hunter CA. Identification of STAT4 dependent and independent mechanisms of resistance to *Toxoplasma gondii*. *J Immunol*. 2000b; 165: 2619-27.
- 19 Fillisetti D, Candolfi E. Immune Response to *Toxoplasma Gondii*. *Ann Ist Super Sanita*. 2004; 40: 71-80.
- 20 Decreto de Seguridad Biológica de Cuba. Decreto Ley 190/1999. No. 7, 113-118-1999. (Feb 15, 1999).
- 21 NC 573. Seguridad biológica. Principios y vocabularios. La Habana: Editorial Academia; 2007. p. 10.
- 22 Menéndez J, Rodríguez J. Elementos generales de bioseguridad. En: Menéndez J, García L, Arce L, Agüero B, López G, Rodríguez J, *et. al*. Manual de inspección de seguridad biológica. La Habana: Academia; 2005. p.23-33.
- 23 Organización Mundial de la Salud. Conceptos de bioprotección en el laboratorio. En: Manual de bioseguridad en el laboratorio. 3ra ed. Ginebra: Organización Mundial para la Salud; 2005. p.49-51.
- 24 Centro Nacional de Seguridad Biológica. Reglamento general de seguridad biológica para las instalaciones en las que se manipulan agentes biológicos y sus productos. Organismos y fragmentos de estos con información genética. Resolución 8/2000. 113-116-2002.
- 25 Argote E. Clasificación de los agentes biológicos por grupos de riesgo. Curso básico de Bioseguridad. 2005. (Observaciones no publicadas).
- 26 Centro Nacional de Seguridad Biológica. Lista oficial de agentes biológicos que afectan al hombre, los animales y las plantas. Resolución 38/2006. No. 56, 999-1010-2006.
- 27 Centro Nacional de Seguridad Biológica. Reglamento para el establecimiento de los requisitos y procedimientos de seguridad biológica en las instalaciones

en las que se hace uso de agentes biológicos y sus productos, organismos y fragmentos de estos con información genética. Resolución 103/2002. No. 61, 1229-1238-2002.

- 28 Cobos D. Evaluación de riesgos. Holguín: Centro de Inmunología y Biopreparados; 2008. p. 12.
- 29 Cobos D. Metodología para la evaluación de riesgo biológico. Ciencias Holguín. 2009 XV (4). Disponible en:
<http://www.ciencias.holguin.cu/2010/Enero/articulos/ARTI19.htm>
- 30 Cobos D, Ramos M, Pittaluga A, Torres Z, Miranda A. Gestión del riesgo biológico y su integración con la seguridad y salud del trabajo en el Centro de Inmunología y Biopreparados de Cuba. Med Segur Trab. 2011; 57 (223):154-60.

Correspondencia

Dr. Rolando Sánchez Artigas. Correo electrónico: rolando@cibho.hlg.sld.cu