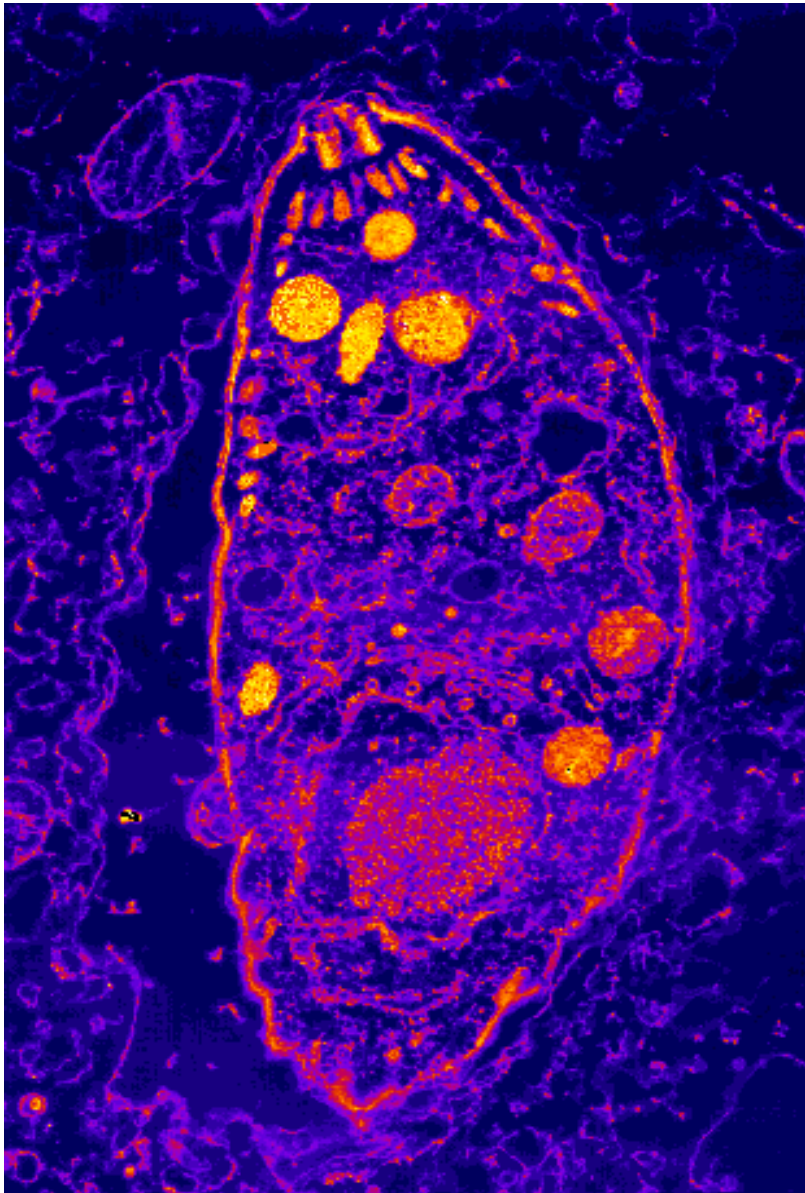


---

# **PARTE – I**

## **INTRODUCCIÓN**

---



*Toxoplasma gondii*. Microfotografía electrónica coloreada con NIH.

House Ear Institute. Mayo 2001

## I.1.CARACTERÍSTICAS DE LOS APICOMPLEJOS

---

El *Phylum Apicomplexa* está constituido actualmente por más de 300 géneros que a su vez incluyen cerca de 4600 especies de organismos.

Los apicomplejos son parásitos intracelulares obligados durante su fase proliferativa y constituyen, probablemente, la principal zoonosis del ser humano. Dentro de este grupo se encuentra *Toxoplasma gondii* así como otros parásitos de máxima importancia como *Plasmodium sp.*, *Eimeria sp.* e *Isospora sp.*

Con la excepción de algunos gametos de ciertas especies, no poseen cilios ni flagelos.

Poseen complicados ciclos biológicos, con fases sexuales en huéspedes definitivos y asexuales en intermediarios.

El estudio de la estructura de los apicomplejos no fue posible hasta la aparición del microscopio electrónico, que reveló la existencia de una característica exclusiva del grupo: el complejo apical (Figura I-1 y Figura I-2).

Se trata de un órgano complejo situado en el polo apical del organismo, constituido por estructuras claramente diferenciadas como: uno o más anillos polares, un conoide formado por una espiral de microtúbulos, roptrias o toxonemas (generalmente entre 2 y 8) , numerosos micronemas y microtubos subpediculares que se extienden desde el anillo polar hasta prácticamente el polo posterior.

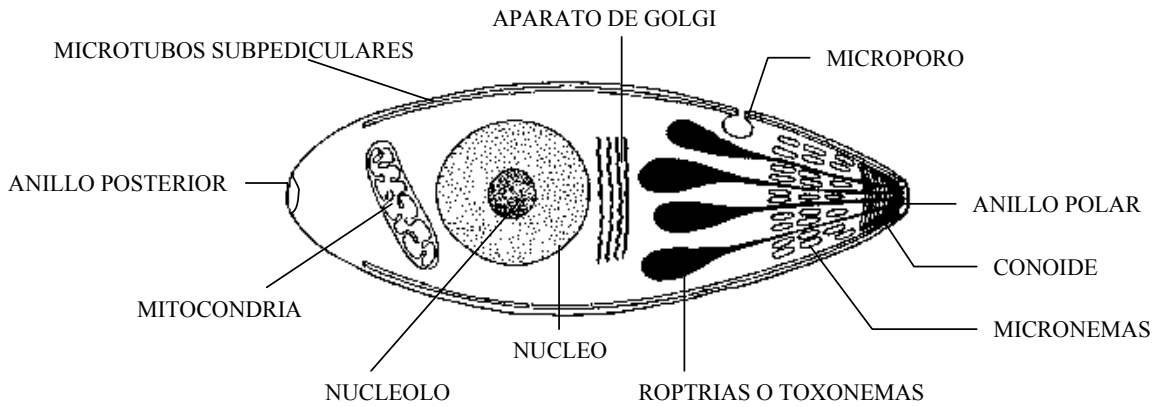


Fig.I-1 : Principales estructuras celulares, visibles al microscopio electrónico, de un merozoito apicomplejo. *Levine y Corliss. 1974*

La función del polo apical está relacionada, junto con el sistema de movimientos de *Toxoplasma gondii*, con la adhesión e invasión de las células huésped. La combinación de las propiedades “perforadoras” del conoide con las secreciones químicas de las roptrias, constituyen el sistema de penetración en las células, proceso fundamental para la supervivencia y diseminación del parásito.

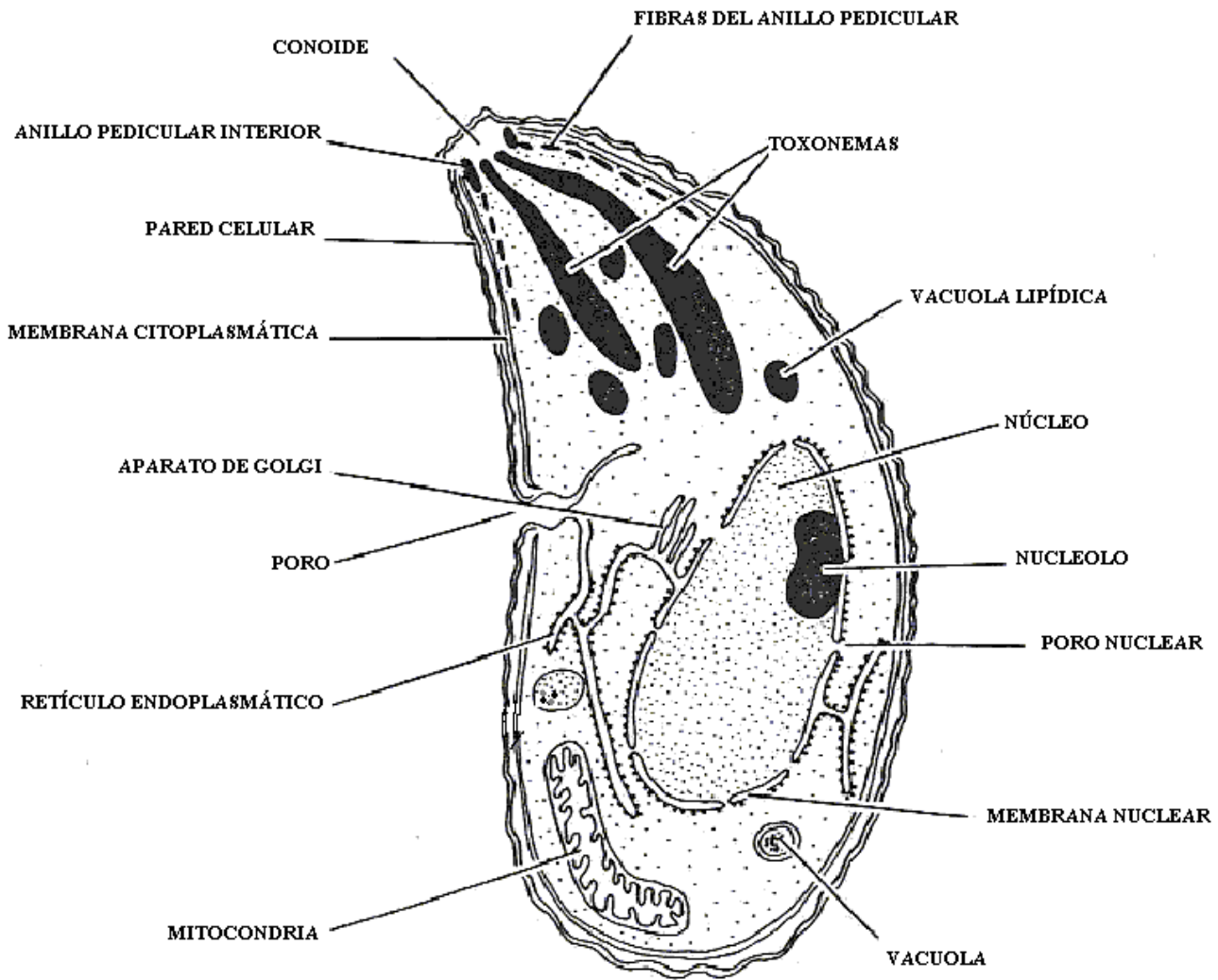


Figura I-2: Merozoito apicomplejo (*Toxoplasma gondii*). Estructuras características visibles al microscopio electrónico. Basado en fotografías de Sheffield & Melton. 1968ç

## I.2. CLASIFICACIÓN DE LOS APICOMPLEJOS

La clasificación correcta de los apicomplejos ha sido posible gracias a la utilización del microscopio electrónico, que ha permitido la observación detallada de la compleja estructura de estos organismos.

El *Phylum Apicomplexa* está constituido actualmente por más de 300 géneros que a su vez incluyen cerca de 4600 especies de organismos.

En el año 1988 *Heinz Mehlhorn* propuso la siguiente clasificación (Figura I-3):

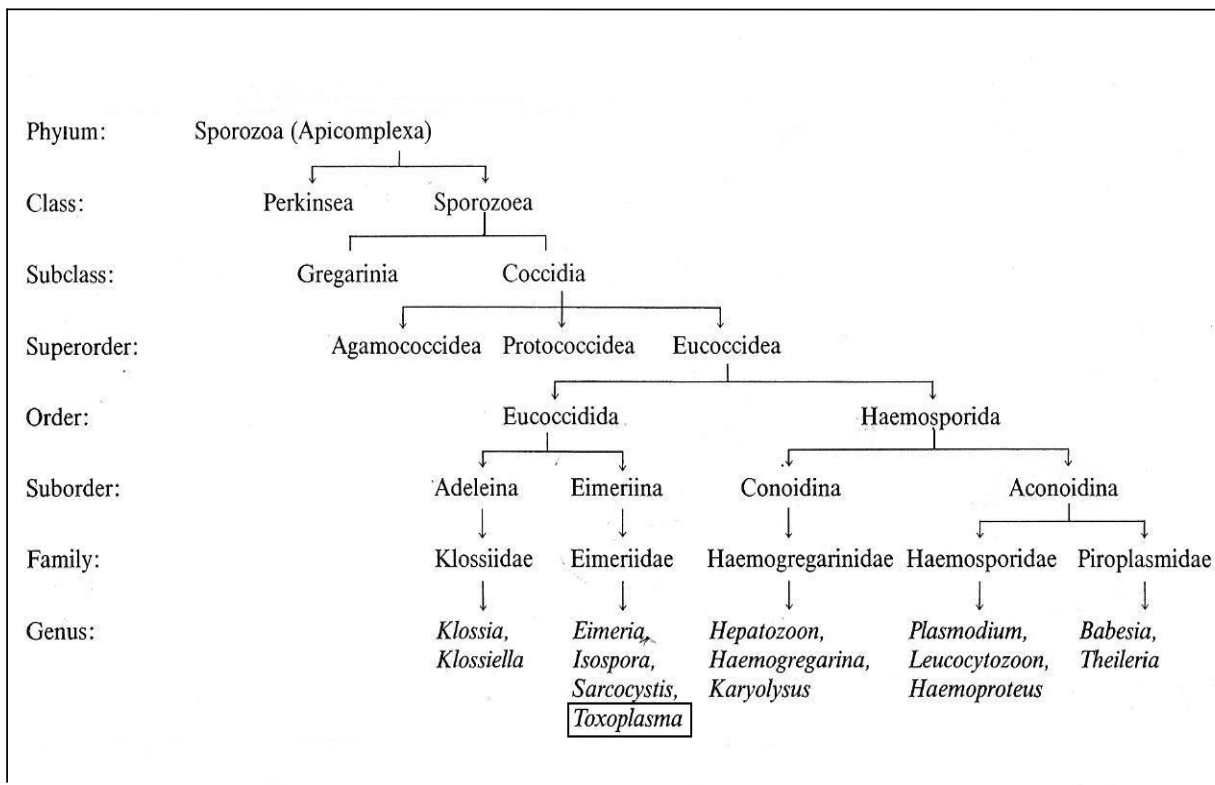


Fig.I-3. Clasificación de los Apicomplejos. Autor: Heinz Mehlhorn (Ed.). Parasitology in Focus. 1988

Posteriormente, en el año 2000 la Society of Protozoologists en la segunda edición de su Guía Ilustrada, propone otra clasificación:

*Phylum:*     **Apicomplexa** (*Levine, 1970*)

Parásitos obligados, con un característico complejo apical, consistente en uno o más anillos polares, un conoide, roptrias, micronemas y microtúbulos subpediculares.

*Clase:*         **Conoidasida** (*Levine, 1988*)

Complejo apical bien desarrollado. Conoide completo. Reproducción sexual y asexual. Formación de ooquistes conteniendo esporozoitos infecciosos. Locomoción por flexión del cuerpo. Flagelo solo presente en microgametos de algunos grupos. Pseudópodos por lo general ausentes, si los hay solo se utilizan para la alimentación no para la locomoción. Homoxenos y heteroxenos.

*Subclase:*    **Coccidiasina** (*Leuckart, 1879*)

Gametos generalmente presentes, de maduración intracelular. Ciclos biológicos característicos con merogonia, gametogonia y esporogonia. Frecuentemente parásitos de vertebrados.

*Orden:*        **Eucoccidiorida** (*Léger and Duboscq, 1910*)

Presencia de merogonia, gametogonia y esporogonia. Presentes en vertebrados i/o invertebrados

*Suborden:*   **Eimeriorina** (*Léger, 1911*)

Macrogametos y microgametos de desarrollo independiente. Zigoto inmóvil. Esporozoitos desarrollados en los ooquistes. Endodiogenia presente o ausente. Homoxenos y heteroxenos.

*Familia:*     **Sarcocystidae** (*Poche, 1913*)

Heteroxenos, desarrollo en células huésped propias. Ooquistes con dos esporoquistes y cada uno de ellos con cuatro esporozoitos, producidos en las células intestinales del huésped definitivo. Fases asexuales en el huésped intermediario.

*Subfamilia:* **Toxoplasmatinae** (*Bicoca, 1957*)

Ciclo biológico completo obligatoriamente heteroxeno. La vía asexual constituye la vía usual de transmisión de un huésped a otro. Ooquistes esporulados exógenos.

*Género:*      **Toxoplasma** (*Nicolle and Manceaux, 1909*)

---

Quistes de los tejidos de forma esférica, diseminados en todas las células pero especialmente en las del sistema nervioso central, con una pared de entre 0,45 y 0,8 µm de espesor. Huésped definitivo: los felinos. Huéspedes intermediarios: numerosas especies, incluida el hombre.

*Especie:* **Toxoplasma gondii** (Nicolle and Manceaux, 1909)

Única especie del género.

En un principio la clasificación de *Toxoplasma* en diferentes géneros se basó, principalmente, en el tipo de huésped en que eran detectados (Levine ND.-1977). Así se diferenciaron 9 especies: *T.alencari*, *T.bahiensis*, *T.brumpti*, *T.colubri*, *T.gondii*, *T.hammondi*, *T.pardalis*, *T.ranae* i *T.serpai*.

Fue a partir de los años 30 cuando se empezó a comparar los distintos ciclos biológicos y las características inmunológicas de los parásitos aislados demostrándose que eran idénticos y se agruparon bajo un mismo género y especie: *Toxoplasma gondii* (Sabin AB).

Más recientemente, aplicando técnicas de biología molecular a los estudios epidemiológicos, algunos autores proponen la existencia de dos posibles líneas clonales de *T.gondii*, una con la característica principal de ser virulenta para los ratones y la otra no (Jonson AM y Frenkel JK), otros autores proponen hasta tres líneas clonales (I, II y III), de las cuales la de genotipo de tipo II sería la causante de la mayor parte de casos de toxoplasmosis en humanos (Howe DK.-1995, Honore S.-2000)

Solo una especie de toxoplasma es capaz de infectar a mamíferos: *Toxoplasma gondii*



### **I.3. El *Toxoplasma gondii***

---

*Toxoplasma gondii* es un organismo de naturaleza coccidia, esto fue demostrado gracias a la aplicación de la microscopia electrónica durante los años 60. El análisis de su ultra estructura demostró gran similitud entre los merozoitos de *T.gondii* y los de la especie *Eimeria*, así como entre sus ciclos biológicos (*Levine N.D.-1977, Tenter A.M.-1997 y Scholtyseck E.-1973*).

Es un organismo extremadamente extendido en el reino animal que infecta a la mayor parte de los seres homeotermos (*Tenter AM.-2000*). Todas las especies aisladas de organismos infectados, domésticos o salvajes, son idénticas desde el punto de vista morfológico e inmunológico.

Puede parasitar todas las células pero tiene especial predilección por las del tejido del retículo endotelial.

Su complejo ciclo vital pasa por 3 estadios principales: (1): Taquizoito, trofozoito o merozoito que es la forma activa de replicación y responsable de la diseminación de la infección y de la destrucción tisular. Puede observarse en la sangre y tejidos durante la fase aguda de la infección. (2): Bradizoito, es la forma quiescente, contenida en los quistes tisulares. Puede reactivarse cuando se deteriora la inmunidad celular. Y (3): Esporozoito, que es la forma de resistencia, se encuentra dentro de los ooquistes que a su vez son eliminados junto con las heces de los felinos que padecen infección aguda. Si las condiciones son favorables pueden permanecer viables en el suelo durante 1 año o más. También pueden ser vehiculizados por insectos y gusanos.

### **I.3.1. APUNTES HISTÓRICOS SOBRE LOS ESTUDIOS DE *Toxoplasma gondii***

---

*Toxoplasma gondii* fue descrito por primera vez en 1908 por *Nicolle y Manceaux* en el Instituto Pasteur de Túnez, en un roedor salvaje del norte de África, *Ctenodactylus gundi*. Inoculado a ratones salvajes mantenidos en cautividad así como a ratones blancos de laboratorio, se multiplica en las células linfoides y mata a su huésped en pocos días. Se trata pues de un parásito muy virulento.

Este parásito ha sido encontrado en multitud de animales de sangre caliente como: perros, liebres, conejos, ratas salvajes, cobayas, topos y en numerosas aves.

Es de gran importancia médica y veterinaria por su capacidad de provocar abortos y patologías congénitas en los huéspedes intermediarios que parasita.

Puede encontrarse en todas las partes del mundo. Su infección es por lo tanto cosmopolita.

El parásito es observado por primera vez como causa de enfermedad en el hombre en 1923, primero en Ceylan y posteriormente en Rusia meridional. En ese mismo año *Janku*, un oftalmólogo checo descubre quistes de toxoplasma en la retina de un niño afectado de toxoplasmosis congénita, su trofismo hacia los tejidos nerviosos (encéfalo, ojos, etc.) fue puesto inmediatamente en evidencia.

La infección congénita fue reconocida por *Wolf* en 1939.

La infección generalizada en el hombre adulto con predominio linfoide (fiebre ganglionar) fue descrita en 1940.

En 1957 *Goldman y Kelen* utilizaron por primera vez la inmunofluorescencia indirecta para explorar la inmunidad humoral en el hombre.

*Hutchinson*, entre 1968 y 1973 descubre que se trata de un coccidio parásito que se desarrolla en dos huéspedes vertebrados, con alternancia de numerosas modalidades

---

de reproducción asexual, produciendo diversos tipos de trofozoitos tisulares o intestinales así como quistes tisulares y de una reproducción sexual localizada en el intestino de los felinos que da lugar a la producción de ooquistes eliminados por las heces.

A partir de 1982 el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) eleva a la toxoplasmosis al los primeros niveles de las enfermedades oportunistas en estos pacientes, con la encefalopatía aguda como principal patología.

### **I.3.2. MORFOLOGÍA**

---

Morfológicamente *T.gondii* se presenta en 2 formas: (1): Vegetativa, trofozoito, merozoito o esporozoito y (2): Quiste.

Observado al microscopio óptico la forma vegetativa, se aprecia que es un organismo de entre 3 y 6 micras de longitud, de forma arqueada y con una de las extremidades más redondeada (Figura II-10 y Figura II-11, página 81).

La microscopía electrónica confirma las características mencionadas anteriormente y el análisis de su estructura interna revela que reúne en su citoplasma todas las estructuras de los coccidios.

Se realizaron exámenes de toxoplasmas al microscopio electrónico de barrido, en el Servicio de Microscopía Electrónica de la Universidad de Barcelona (Figuras I-4, I-5 i I-6), aplicándose el siguiente protocolo:

▶ Fijación

1. Glutaraldehído 2,5 % en tampón cacodilato 0,1 M (pH 7,34) durante 2 horas a 4°C.

2. Lavado con tampón cacodilato durante 1 hora a 4°C, con varios cambios de lavador.
3. Postfijación con tetraóxido de osmio al 0,2 % en tampón cacodilato durante 2 horas a 4°C.
4. Lavado de las muestras con tampón cacodilato abundante durante 4 horas a 4°C.
5. Conservación de las muestras en etanol de 50° (en caso necesario)

▶ Deshidratación

Se ha utilizado la técnica de *Freeze Drying*, que consiste en la desecación de las estructuras a baja temperatura. Las muestras ya osmificadas son lavadas varias veces con agua bidestilada. A continuación se colocan en un recipiente metálico que es sumergido en nitrógeno líquido.

El recipiente con la muestra congelada se coloca en un aparato especial (el *freeze-dryer*) donde se dejarán secar durante 48 horas aproximadamente en unas condiciones de baja temperatura (-60°C) y un vacío elevado ( $10^{-5}$  Torr)

Finalmente, se realiza el montaje de las muestras sobre unos portamuestras especiales (*stubs*) con plata coloidal o una cinta biadhensiva conductora.

▶ Recubrimiento

Por último, tras el montaje de las muestras sobre los portamuestras, estos son introducidos en un aparato especial (*sputter*) que recubre toda la superficie de la muestra con una finísima película de oro (0,1  $\mu\text{m}$  de grosor)

Fig. I-4. Microfotografía electrónica de barrido de diversos *T.gondii* obtenidos de líquido ascítico de ratón (x 5.000 A) obtenida mediante técnica de microcopia electrónica de barrido. Servicio de Microscopia Electrónica de la Universidad de Barcelona.

Fig. I-5. Microfotografía electrónica de barrido de *T.gondii* obtenidos de líquido ascítico de ratón (x 15.000 A) obtenida mediante técnica de microcopia electrónica de barrido. Servicio de Microscopia Electrónica de la Universidad de Barcelona.  
Se observa de manera destacada el conoide sobresaliente en el polo anterior.

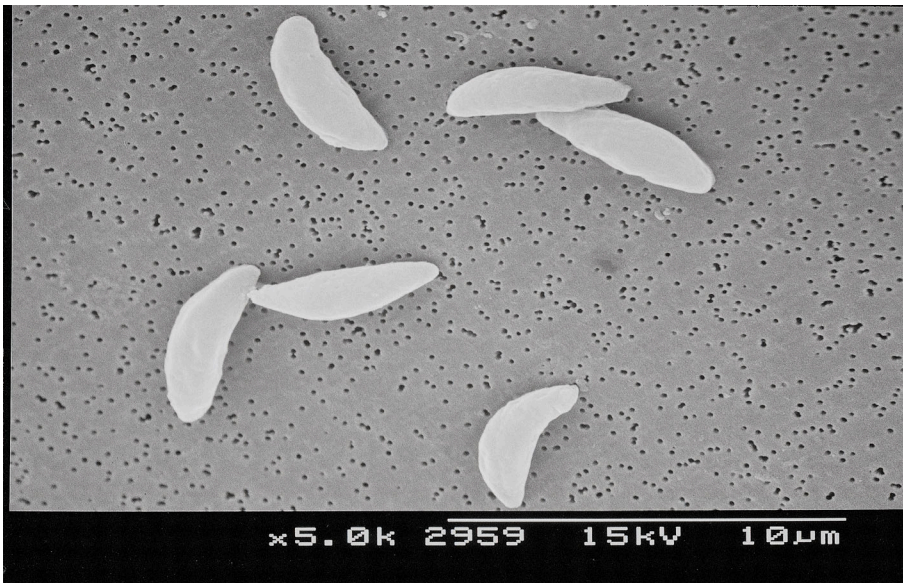


Fig. I-4

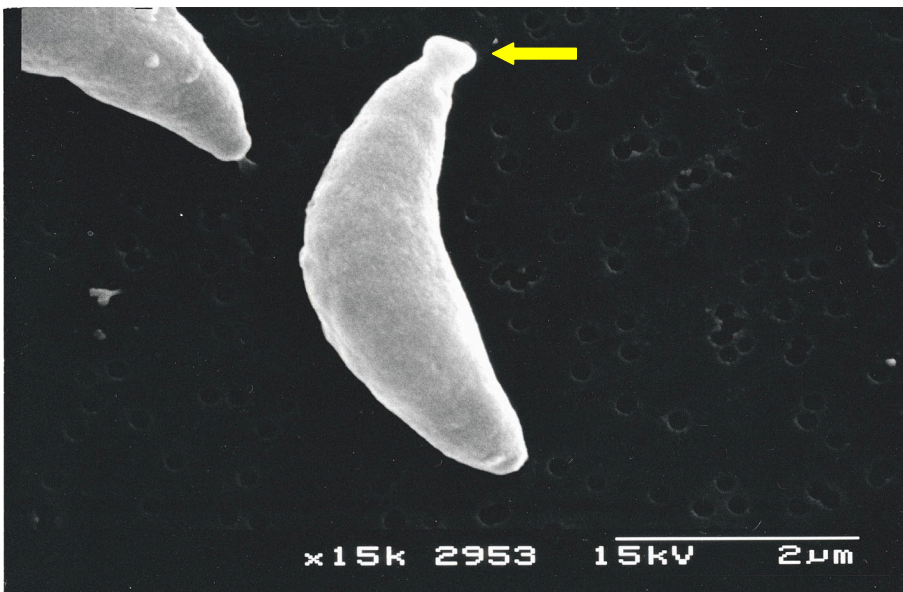


Fig. I-5

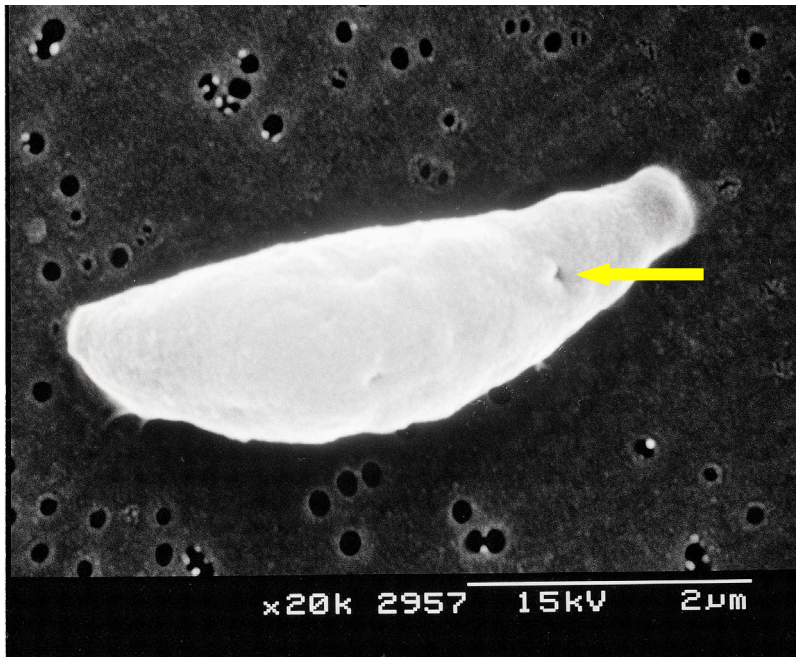


Fig. I-6. Microfotografía electrónica de barrido de *T.gondii* obtenidos de líquido ascítico de ratón (x 20.000 A). Puede apreciarse la presencia de un posible poro. Servicio de Microscopia Electrónica de la Universidad de Barcelona.

Una pared celular y una membrana citoplasmática simples con interrupciones (Figura I-7 y Figura I-8) la primera con un contorno sinuoso y la segunda más recta, el sistema apical constituido por un conoide heterogéneo de anillos subpediculares y 22 fibrillas, las roptrias o toxonemas, en un número entre 2 y 8, estructuras alargadas de 0,1 a 0,2  $\mu$  de diámetro con una probable función secretora de enzimas líticos (Garnhan, P.C.C.-1962, Vermeil, C.-1965 ) que nacen en la región del conoide y se dirigen hacia la parte posterior del parásito , los sarconemas elementos



que se encuentran diseminados en la parte anterior de la célula, los gránulos lipídicos dispersados por todo el citoplasma, mitocondrias, retículo endoplasmático envuelto por gránulos de Palade, el aparato de Golgi constituido por un solo dactiosoma de 1,5  $\mu$  situado en la cúpula del núcleo, a su vez muy heterogéneo, de forma ovalada (1-1,5  $\mu$  de diámetro) y vacuolizado, ocupando gran parte de la célula y con un gran cariosoma central.

El elemento más característico es el conoide, una estructura heterogénea en forma de cono truncado de 0,1 a 0,25  $\mu$  de diámetro y de 0,2 a 0,3  $\mu$  de profundidad, que puede moverse independientemente del resto del cuerpo (extenderse, retraerse, rotar, inclinarse, etc.). Cuando el parásito entra en contacto con una célula huésped extiende y retrae el conoide, tanteando la superficie y buscando un punto de “anclaje”. Mediante secreciones líticas de las roptrias penetra en la célula.

Los quistes son formas redondeadas u ovaladas y, según los tejidos que parasitan, pueden tener un tamaño muy variable (de 1 a varios centenares de micras). Están constituidos por una pared externa que engloba a los toxoplasmas.

Se desarrollan en el interior de vacuolas de las células huésped y son impermeables a los medicamentos y a los anticuerpos. Son perfectamente tolerados por los tejidos que parasitan y no desencadenan ninguna reacción inflamatoria.

Fig.I-7 y I-8: (C): Conoide, (R1, R2): Anillos preconoidales, (OM): Pared celular, (IM): Membrana citoplasmática, (P): Anillo Polar, (N): Núcleo, (NU): Nucleolo, (RH): Roptrias, (MN): Micronemas, (ER): Retículo endoplasmático, (GO): Aparato de Golgi, (NE): Membrana nuclear, (NP): Poros nucleares, (MI): Mitocondria, (A): Gránulos de amilopectina, (L): Inclusiones lipídicas.

Original: *E.Scholtyseck y P.Overdulve.1988*

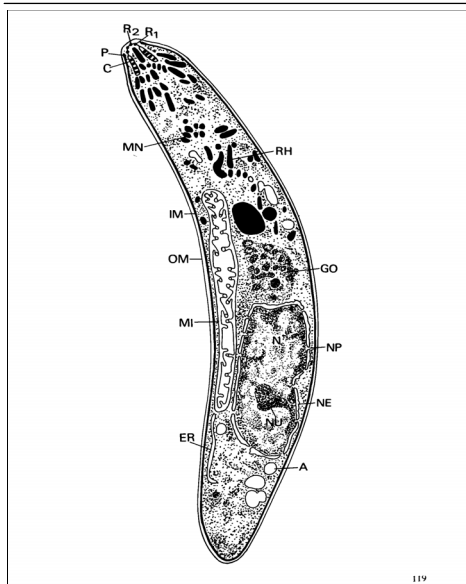


Fig.I-7: *Toxoplasma gondii*: Trofozoito

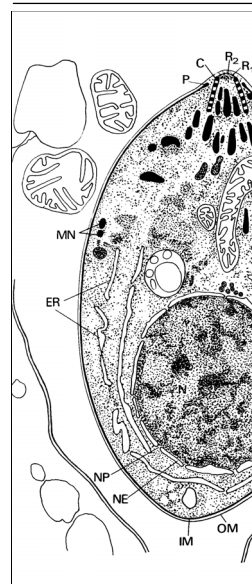


Fig.I-8: *Toxoplasma gondii*:

### I.3.3. CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS

---

Los toxoplasmas no tienen aparato locomotor diferenciado y se desplazan principalmente mediante movimientos lentos ondulatorios de la pared celular, de atrás hacia delante, que provocan un peculiar avance en espiral de tipo ameboide.

Las formas vegetativas son extremadamente frágiles y no resisten ni la desecación ni la ebullición, son sensibles a la mayor parte de los desinfectantes como el hipoclorito de sodio al 1% o el etanol al 70 % y al jugo gástrico por lo que no pueden transmitirse por vía digestiva. Los ooquistes son sensibles al yodo y al formol pero son resistentes a la mayor parte de desinfectantes y al jugo gástrico. Son inactivados con temperaturas superiores a los 66°C en menos de 10 minutos.

Los trofozoitos se multiplican en el interior de una célula huésped cada 5 a 8 horas formando una vacuola parasitófora (*Gómez-Estrella, S.-1977*) y principalmente por endodiogénesis formando rosetas que pueden llegar a romper la célula que parasitan.

Los quistes, constituidos por bradizoitos que se dividen más lentamente, soportan sin problemas temperaturas de 45°C y la acidez gástrica. Por lo tanto los quistes sí transmiten la enfermedad por vía digestiva. Los factores que determinan la formación de quistes no están del todo esclarecidos, podría tratarse de una respuesta frente a una agresión inmunológica del huésped o simplemente ser el producto de procesos lentos de división de algunos trofozoitos en determinadas células.

La familia Sarcocystidae, a la que pertenece *Toxoplasma gondii*, se caracteriza por un desarrollo intracelular de todos los estadios de su ciclo biológico, los ooquistes poseen de 0 a 4 esporoquistes y estos contienen uno o más esporozoitos. La esquizogonia y la esporogonia tienen lugar en el mismo huésped (monoxema) o en dos huéspedes sucesivos (heteroxenia). Los ooquistes son eliminados fuera del

---

huésped por las heces.

Los microgametos (masculinos) poseen 2 o 3 flagelos.

Prácticamente todos los huéspedes son vertebrados. En el género *Toxoplasma* los ooquistes eliminados en el material fecal del huésped definitivo contienen dos esporoquistes con 4 esporozoitos cada uno y la esporogonia finaliza en el exterior del huésped.

En el huésped intermediario hay que destacar la presencia de dos tipos de trofozoitos, el taquizoito (o endozoito) que dará lugar a una infección aguda y el bradizoito (o cistozoito) que provocará la formación de quistes y por lo tanto la infección crónica.

Los estadios tisulares (parenterales) son predominantes.

La división binaria tiene lugar por endodiogénia y la reproducción asexual puede durar indefinidamente sin una esporogonia intercalada en el ciclo (heteroxenia facultativa)

Los huéspedes intermediarios habituales pueden ser numerosos: animales domésticos, salvajes y el hombre.

En los únicos animales en los que se han descrito los ciclos completos de esquizogonia y esporogonia es en los felinos, concretamente en las células intestinales de los mismos.

El proceso sexual da lugar a los ooquistes, presentes en las heces de los gatos. Son de forma elipsoide de 12.5 x 11  $\mu\text{m}$  y contienen dos esporoquistes ovales de 8 x 6  $\mu\text{m}$  y estos a su vez contienen cuatro esporozoitos de 8 x 2  $\mu\text{m}$ .

Los procesos asexuales tienen lugar en el intestino, cerebro, músculos, leucocitos mononucleares de exudados peritoneales y otros, de los gatos y de numerosos mamíferos y aves. La transmisión es posible de un huésped a otro sin pasar por los felinos, esta tiene lugar por ingestión de trofozoitos y quistes.

---

---

### I.3.4. CICLO BIOLÓGICO

---

*Toxoplasma gondii* es un organismo que infecta a la mayor parte de los seres homeotermos y está presente en cualquier parte del mundo.

Su ciclo biológico es de tipo heteroxeno facultativo (Figura I-9)

Página siguiente:

**Fig.1-9. Ciclo biológico y vías de transmisión de *Toxoplasma gondii*:**

(1): Ooquiste no esporulado excretado por los gatos junto con las heces (OC: ooquiste, N: núcleo), (2): Esporulación (RB: cuerpo residual, SP: esporozoito, SPC: esporoquiste), (3): Tras la ingestión de los ooquistes por los huéspedes intermediarios de tipo 1 (hervívoros y omnívoros), los trofozoitos son liberados en el intestino y penetran en las células, especialmente las del retículo endotelial, (4): En el interior de la célula parasitada (HC, N: núcleo) el parásito se reproduce por fisión binaria (EN: endodiogénesis) dentro de una vacuola parasitófora (PV) dando lugar a la formación de “pseudoquistes”, (4.1): la ingestión de carne cruda conteniendo estos “pseudoquistes” por parte de los gatos provoca su reinfección, (5): La liberación de merozoitos (o taquizoitos) en el torrente sanguíneo o en el líquido linfático puede provocar la infección del feto (5.1), vía transplacentaria, en mujeres gestantes (o animales), (6): Formación de quistes tisulares, principalmente en el cerebro y células musculares, en el interior de las cuales tienen lugar nuevos procesos de endodiogénesis, (6.1-11): reinfección de los gatos por ingestión de carne infectada, (7-10): Infección del hombre y animales carnívoros (huéspedes intermediarios de tipo 2) por ingestión de carne cruda (o poco cocida) conteniendo quistes tisulares, reiniciando el ciclo.

Autor: Heinz Mehlhorn (Ed.). Parasitology in Focus. 1988

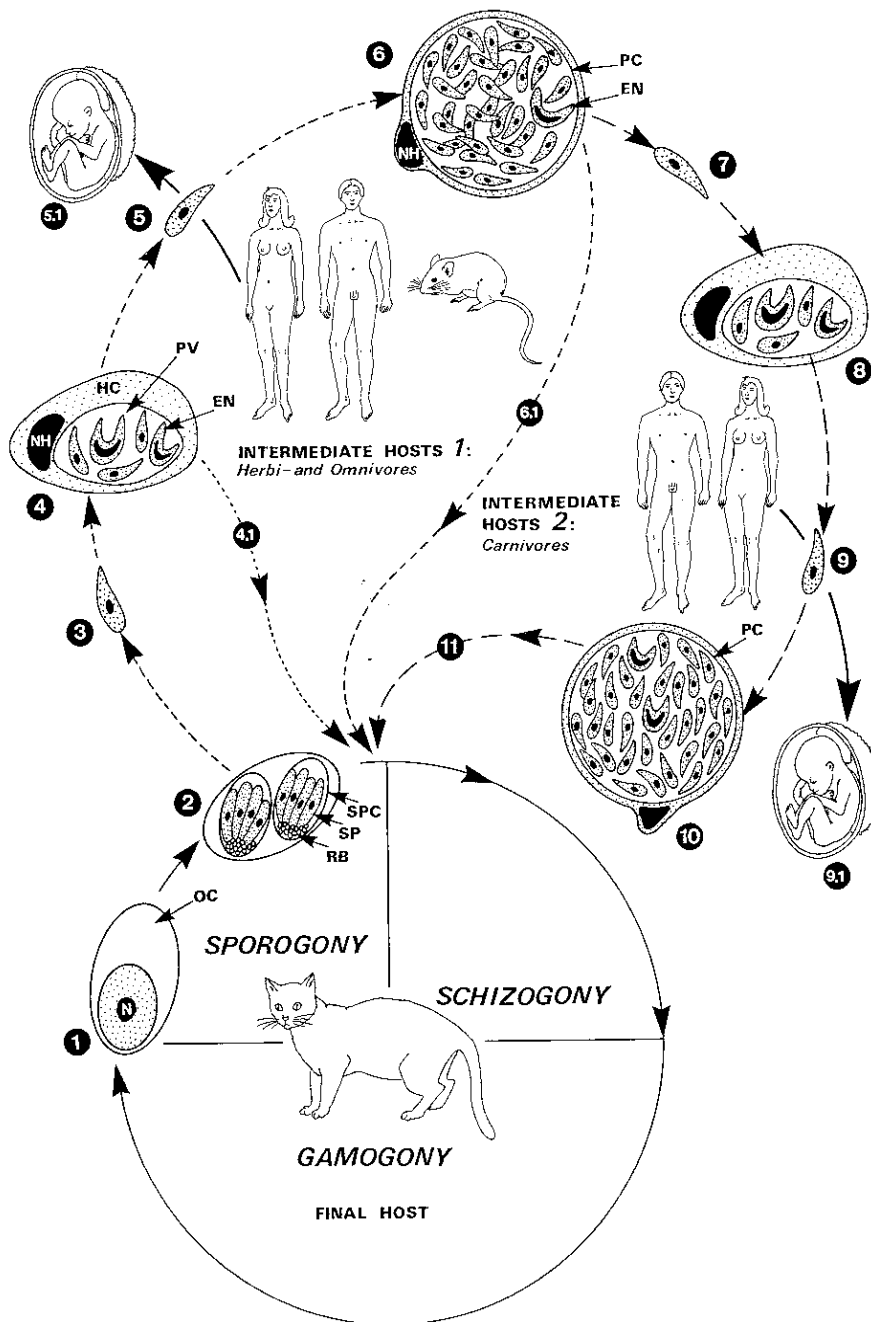


Fig.I-9

### **I.3.4.1. CICLO BIOLÓGICO EN EL HUÉSPED DEFINITIVO**

---

Los gatos y los felinos en general son las únicas especies capaces de albergar el ciclo completo (sexual y asexual) de *Toxoplasma gondii* y por esta razón se denominan huéspedes definitivos.

En el gato infectado, que ha ingerido ooquistes provenientes de material fecal o taquizoitos y bradizoitos de cadáveres de animales infectados, encontramos, en las células de su epitelio intestinal, esquizontes y gametozitos así como ooquistes que, eliminados junto con el material fecal inician de nuevo el ciclo (Figura I-10)

#### Elementos principales:

Trofozoito: parásito (esporozoito o merozoito) una vez ha penetrado en una célula del epitelio intestinal comenzará su desarrollo hacia esquizonte.

Esquizonte: parásito con diversos núcleos que darán lugar a merozoitos.

Merozoito: parásito resultante de la esquizogonia.

Gametocito: célula precursora del gameto masculino o femenino. En el caso masculino el núcleo se fragmenta y da lugar a diversas células, en el caso femenino permanece como célula única.

Zigoto: célula resultante de la fecundación del gameto femenino por el masculino.

Ooquiste: cigoto con una pared protectora espesa. Es eliminado al exterior junto con el material fecal.

Esporoquistes célula que contenida por el ooquiste que se dividirá y dará lugar a los esporozoitos.



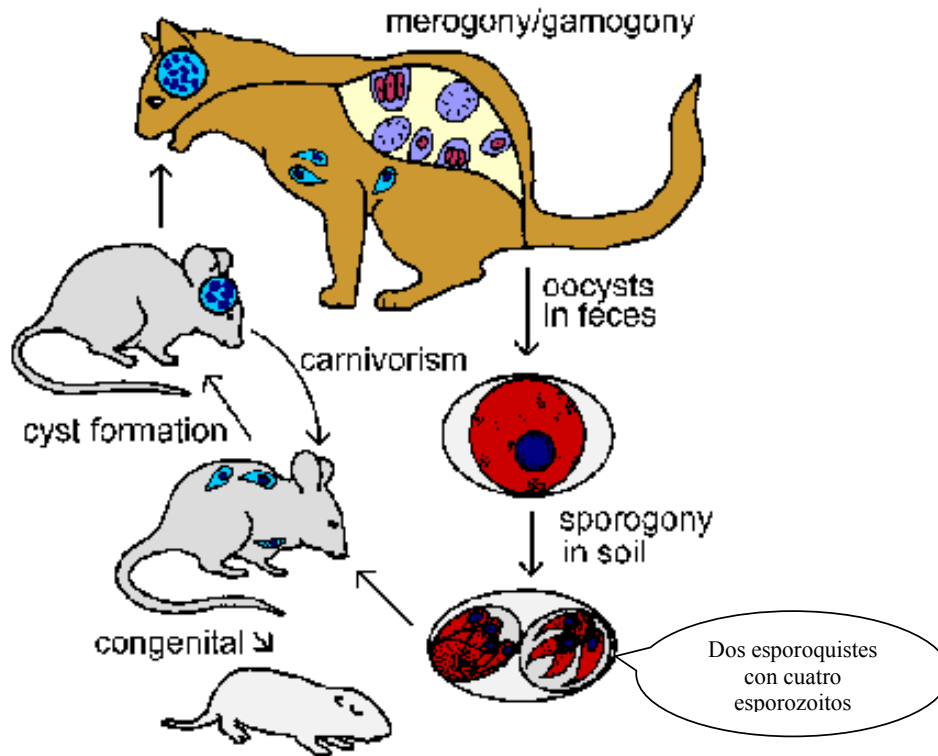


Fig.I-10. Ciclo biológico en los felinos (merogónia y gametogónia).

Autor: Tulane University. New Orleans (USA)

Este ciclo puede durar indefinidamente en el huésped definitivo (esquizogonia y reproducción sexual concomitantes).

Como la mayor parte de las otras especies animales los gatos también pueden presentar los estados tisulares asexuales y presentar, como es lógico, la patología correspondiente.

#### **I.2.4.2. CICLO BIOLÓGICO EN EL HUÉSPED INTERMEDIARIO**

---

Es donde tiene lugar el ciclo asexual del parásito, se describió por primera vez a principios del siglo XX en aves y mamíferos (*Ashburn D.*)

El huésped intermediario puede ser cualquier mamífero, incluido el hombre y también las aves.

La infección puede producirse por ooquistes provenientes de gatos, por bradizoitos, taquizoitos o quistes presentes en la carne ingerida (sangre, leche, orina, etc.) de animales infectados.

En el ciclo biológico del huésped intermediario podemos distinguir dos fases: una aguda y otra crónica o latente. Durante la fase aguda, los trofozoitos provenientes de quistes tisulares de la carne de especies animales o de ooquistes de gatos, se multiplican activamente en los tejidos linfáticos, musculares y nerviosos, provocando una enfermedad aguda. Este episodio agudo es peligroso para el feto en la mujer embarazada.

En la mayor parte de los huéspedes, y particularmente en el hombre, esta fase proliferativa se detiene al cabo de un tiempo relativamente corto gracias a la defensas inmunitarias y tiene lugar la formación de quistes. En los pacientes que tienen el sistema inmunológico comprometido por enfermedades (SIDA) u otros factores, el proceso de control de la infección puede verse afectado o no producirse. La formación de quistes que contienen un elevado número de trofozoitos puede provocar la desaparición de la sintomatología durante largos periodos de tiempo y, en ocasiones son la causa de recidivas en determinadas condiciones (fases de inmunosupresión)

---

Elementos principales:

Taquizoito: trofozoito asexual, de 6 a 12  $\mu\text{m}$  de largo y de 3 a 4  $\mu\text{m}$  de ancho y de forma aplanada, que se multiplicará rápidamente (cada 5 o 6 horas) en el interior de una célula huésped (parásito intracelular), formando rosetas que en ocasiones pueden llegar a romper las células que parasitan o dando lugar a la formación de un pseudo quiste o vacuola parasitófora. La acumulación de parásitos en el interior de la célula provocará su lisis y la posterior liberación de los mismos.

Bradizoito: parásito que se reproducirá lentamente y formará un quiste.

Quiste verdadero: grupo de bradizoitos rodeados por una pared gruesa formada por los propios parásitos, pueden alcanzar un tamaño de hasta 100  $\mu\text{m}$  de diámetro y contener centenares o miles de parásitos.

### **I.3.5. LA TOXOPLASMOSIS EN EL SER HUMANO. EPIDEMIOLOGIA**

---

Es una de las principales zoonosis del ser humano. La tasa de infección es muy variable según la el país y la región estudiada. Así podemos encontrar valores poblacionales de prevalencia de anticuerpos del 7,3 % en regiones de China (*Zhang W.-1997*) y valores del 67,3 % en Francia (*Jeannel D.-1981-83*) o incluso del 83,5 % en Madagascar (*Lelong B.-1995*).

Más adelante (partes II y III) se comentarán otros estudios de prevalencia recopilados de diversos autores, tanto de mujeres gestantes como de la población general.

#### **I.3.5.1. VIAS DE TRANSMISIÓN**

---

La transmisión por la carne cruda ya fue apuntada por Weinman y Chandler en 1954. En 1968 fue demostrada la infección por heces de gato.

Básicamente hay cuatro tipos de transmisión que conllevan la mayoría de las infecciones humanas: 1) Directamente, por la ingestión de ooquistes presentes en los alimentos y aguas; 2) Por la ingestión de carne cruda o poco cocida proveniente de animales infectados ( se estima que el 72 % de la carne de cordero, el 28 % de cerdo, el 9 % de caballo y el 4 % de buey que se vende normalmente en comercios contiene quistes tisulares viables de *T.gondii*, según *Pestre, M.-1971*); 3) Por transmisión transplacentaria al feto a partir de la madre infectada durante el embarazo y 4) A partir de transfusiones de derivados hematológicos provenientes de pacientes en fase de diseminación hematogena o de órganos transplantados infectados por quistes.

Una vez ingeridos, los enzimas gástricos digieren la pared de los quistes, liberando los trofozoitos a la luz intestinal que, penetrando en las células intestinales son diseminados por todo el organismo, demostrando especial afinidad por los músculos

---

esqueléticos, cardíacos y sistema nervioso central, donde parasitan las células provocando su lisis, liberación de más toxoplasmas y nuevas infecciones de las células adyacentes.

Este proceso se detiene con la aparición de la respuesta inmunitaria a la que responden los toxoplasmas con la formación de nuevos quistes que pueden perdurar durante toda la vida del huésped. Estos quistes contienen formas viables que, en determinadas circunstancias, pueden dar lugar a recidivas.

### **I.2.6.2. PATOLOGÍA**

---

*T.gondii* provoca una parasitosis muy frecuente en el hombre, es una de las zoonosis más ampliamente extendida. Por lo general, entre el 40 y el 80 % de las personas adultas presentan una serología positiva frente a este parásito (Tabla II-14 página 110, tabla II-15 página 114 y tabla III-53 página 254)

Habitualmente benigna o asintomática (90 % de los casos), excepto en la mujer embarazada donde la afectación fetal puede ser muy grave y en los individuos inmunosuprimidos (SIDA), provoca febrícula (38°C), adenopatías occipitales y astenia. Tiene una particular propensión a infectar el sistema nervioso central del ser humano.

Después de la ingestión de los ooquistes o las formas infecciosas enquistadas en la carne poco cocida, los taquizoitos son liberados en el intestino delgado e invaden las células epiteliales mucosas. De aquí pasan a la sangre y sistema retículo endotelial y se diseminan ampliamente por todo el organismo. Este proceso puede provocar un gran daño tisular, dado que los toxoplasmas destruyen las células parasitadas.

La acción del sistema inmunitario, siempre que este sea eficaz, provoca una disminución de la virulencia de los toxoplasmas, pierden actividad y finalmente se agrupan formando quistes rodeados por una membrana.

---

Dentro de estos quistes los taquizoitos permanecen vivos pero asintomáticos y esta situación puede durar años. También pueden desintegrarse y quedar enredados en una cicatriz hialina o se calcifican. Estas calcificaciones, generalmente intracerebrales, son indicios radiológicos de infecciones antiguas.

### **I.2.6.3. PREVALENCIA**

---

La infección por *Toxoplasma gondii* es una zoonosis mundial.

Las tasas de prevalencia de anticuerpos son muy variadas según los países o regiones. Uno de los colectivos más estudiados es el de mujeres gestantes debido a las importantes consecuencias de esta infección si se produce durante el embarazo. En las tablas II-14 y II-15 (pág.110 y 114) se presentan las prevalencias de anticuerpos de tipo IgG en diversos países y zonas de España en ella observamos índices de prevalencia del 63,2 % en Alemania (*Fiedler, K.-1994*), 50 % en Bélgica (*Luyasu, V.-1990*), 27,4 % en Dinamarca (*Lebech, M.-1993*), 67,3 % en Francia (*Jeannel, D.-1981*) o 83,5 % en Madagascar (*Lelong, B.-1995*). En España la seroprevalencia oscila según los autores entre el 13 % en un estudio de Jaen (*Ribes-Bautista, A.-1991*) y el 70,5 % en otro de Córdoba (*Perez-Rendon, J.-1992*)

La aplicación de medidas preventivas como la higiene, el control de la alimentación, el evitar el contacto con animales posiblemente portadores, etc., ha comportado durante los últimos años una disminución de la tasa de prevalencia de la toxoplasmosis. Este hecho, que en principio puede parecer positivo, puede ocasionar un mayor riesgo de primoinfección durante el embarazo (*Petersson K.-2000, Guerra C.-1995, Ianiro JL.-1996, Logar J.-2002, Pawlowski ZS.-2002*)

---

#### **I.2.6.4. DIAGNÓSTICO DE LA TOXOPLASMOSIS**

Principalmente hay dos procedimientos de diagnóstico de la toxoplasmosis: Clínico y de Laboratorio.

##### **I.2.6.4.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

---

Clínicamente podemos encontrarnos con 4 situaciones (A,B,C y D) importantes en la infección por *T.gondii*

##### **A) Infección aguda adquirida en el adulto sano**

El período de incubación es de 10 a 17 días. En general la infección es asintomática u oligosintomática, benigna y autorresolutiva. Solo 10 a 20% de las personas que sufren la infección toxoplásmica aguda tienen algún síntoma. Lo más frecuente es la forma seudogripal o el síndrome mononucleótico con fiebre, malestar general, mialgias, astenia, odinofagia, erupción cutánea, hepato y/o esplenomegalia. Las adenopatías pueden ser múltiples y diseminadas, localizadas e incluso única. Los ganglios especialmente afectados son los cervicales y supraclaviculares. Pueden ser indoloros o sensibles a la palpación, elásticos o firmes, en general no mayores de 3 cm, libres y no supuran. Las adenopatías retroperitoneales y mesentéricas pueden causar dolor abdominal. En la infección adquirida es poco frecuente la coriorretinitis, la que habitualmente se observa en las formas congénitas. Con relativa frecuencia se produce una hepatitis leve y de corta duración, que se traduce por aumento moderado de las transaminasas (2 o 3 veces su valor normal). En el hemograma suele observarse una linfocitosis con linfocitos reactivos. A veces la resolución es lenta desde meses a 1 año o más.

---

Raramente se desarrolla una enfermedad diseminada con miocarditis, hepatitis, encefalitis y/o neumonitis.

### B) Toxoplasmosis y el sida

La forma más frecuente de presentarse la enfermedad toxoplásmica en el inmunodeprimido por el VIH es la de abscesos encefálicos. Desde la epidemia de la infección por VIH la toxoplasmosis encefálica comenzó a observarse con mayor frecuencia. Aunque también puede verse en otras poblaciones de inmunodeprimidos celulares, su frecuencia es mucho menor. Se produce por reactivación de una infección crónica latente y los enfermos con especial riesgo son los que tienen un nivel de linfocitos CD4 por debajo de 100/mm<sup>3</sup> y serología positiva para toxoplasma. Algunos autores (*Ashburn D., Davidson M.M., Joss A.W., Pennington T.H. y Ho-Yen D.O.-1998*) opinan que la detección, en la sangre de pacientes infectados, mediante la técnica “western blot”(esta prueba utiliza antígenos virales de VIH obtenidos por cultivo celular. Después, mediante electroforesis se separan las diferentes proteínas víricas según su distinto peso molecular y se transfieren a un papel de nitrocelulosa, poniéndose este en contacto con el suero del paciente. Los anticuerpos se detectan añadiendo una anti IgG humana marcada con una enzima que produce una banda coloreada al añadir un sustrato), de antígenos toxoplásmicos de bajo peso molecular, es indicativo de una reactivación de una infección por *T. gondii*. En el infectado por VIH, *Toxoplasma gondii* es la causa más frecuente de los procesos severos del SNC y debe pensarse en la neurotoxoplasmosis siempre que el infectado presente fiebre y signos neurológicos focales. La forma difusa de encefalitis toxoplásmica es rara en el sida, pero debe sospecharse cuando las otras causas de encefalitis han sido descartadas, estando indicado iniciar en este caso un tratamiento empírico

---



inicial. La sintomatología es variable dependiendo de la localización de las lesiones y su número. Las manifestaciones más frecuentes son: fiebre, hipertensión endocraneal, elementos neurológicos focales, compromiso de pares craneanos, convulsiones, trastornos de conciencia, deficiencias visuales y alteraciones psiquiátricas. Raramente se encuentra rigidez de nuca.

Ante la sospecha clínica de neurotoxoplasmosis se ha de solicitar una TAC craneal. La presencia de imágenes de una o varias lesiones redondeadas, hipodensas con refuerzo anular post-contraste y edema perilesional reafirma la presunción diagnóstica. Aunque otras enfermedades pueden dar una imagen similar, son menos frecuentes. Los abscesos toxoplásmicos suelen localizarse en la unión cortico-subcortical y gangliobasal, pero pueden verse en otras topografías. Para la confirmación diagnóstica se debe identificar el germen mediante la realización de una biopsia. La mejoría clínico-radiológica del paciente, en un plazo medio de 10 días (7 a 14), es un elemento a favor de ese diagnóstico etiológico. La resonancia magnética nuclear (RMN) es más sensible al detectar pequeñas lesiones que no se visualizan en la TAC. El estudio del LCR no aporta elementos diagnósticos, pero sirve para descartar otras complicaciones.

Las localizaciones extraencefálicas de toxoplasmosis son poco frecuentes y se observan principalmente en ojo, pulmón, médula ósea, miocardio, músculo, hígado, ganglios linfáticos, etc. La retinitis toxoplásmica es la segunda localización de la toxoplasmosis en sida y es la segunda causa de retinitis en esta enfermedad. En 30 % de los casos se asocia a localizaciones cerebrales. La neumonitis es poco frecuente y su patrón clínico-radiológico es similar al de la pneumocistosis. Los enfermos con inmunodepresión grave (linfocitos CD4 < 50/mm<sup>3</sup>) tienen riesgo de infección "maligna" diseminada, multivisceral, con el

---

cuadro de un fallo multiorgánico y shock. Si bien la mayoría de los que presentan este cuadro tienen antecedentes de serología positiva para toxoplasma, puede también corresponder a la evolución de una infección aguda. El diagnóstico inicial es de sepsis a piógenos, pero con coloración de May-Grünwald-Giemsa es posible poner en evidencia los parásitos intra y extracelulares en las distintas muestras de fluidos corporales o tejidos.

### C) Toxoplasmosis ocular

La coriorretinitis toxoplásmica es habitualmente el resultado de una infección congénita. A menudo los niños infectados en el útero cursan asintomáticos hasta la segunda o tercera década de la vida en que consultan por trastornos visuales. Raramente las reactivaciones clínicamente aparentes ocurren después de los 40 años. La lesión característica es la de una coriorretinitis necrotizante focal bilateral, que aparece inicialmente como una mancha algodónosa sobre-elevada. Al cicatrizar las lesiones se vuelven pálidas, se atrofian y se pigmentan de negro. Cuando la coriorretinitis es adquirida se caracteriza por ser unilateral. Se admiten distintos mecanismos patogénicos de la coriorretinitis: a) rotura de quistes con liberación de antígenos que desencadenan fenómenos reactivos inmunes. Sería responsable de la forma de instalación rápida con inflamación intensa que desaparece en 1 o 2 meses; b) necrosis de células individuales por la multiplicación de los taquizoitos. Estaría determinada por una deficiente inmunidad de la retina cuya causa puede ser: inaparente, medicación inmunodepresora o el sida. Daría lugar a la forma de retinitis crónica activa de lenta evolución. El diagnóstico de coriorretinitis lo hace el oftalmólogo observando el fondo de ojo. Se confirma por la cicatrización obtenida después del tratamiento específico. Los exámenes complementarios no son indispensables

---

para su diagnóstico. Si hay dudas puede ser útil realizar una angiografía retiniana con fluorescencia.

#### D) Toxoplasmosis en la mujer gestante

Cuando la mujer adquiere la infección toxoplásmica aguda durante la gestación, puede transmitirla al embrión o feto, según la siguiente secuencia: infección aguda, parasitemia materna, infección placentaria, parasitemia fetal.

En la mayoría de los casos es asintomática y el diagnóstico se hace exclusivamente mediante pruebas serológicas de laboratorio.

El mayor riesgo para el feto es cuando la infección se produce antes del tercer mes de embarazo, pudiendo provocar encefalomielitis, macrocefalia, hidrocefalia, convulsiones, pérdida de reflejos, microoftalmia, estrabismo, corioretinitis pigmentaria macular, en general de gravísima evolución en pocas semanas o meses y retraso psicomotriz.

La infección producida entre el tercer y sexto mes d'embarazo puede provocar ictericia neonatal, hepatoesplenomegalia y colitis ulcero-hemorrágicas de evolución grave.

Si la infección tiene lugar a partir del sexto mes de embarazo el aspecto del recién nacido es normal, pero puede presentar convulsiones, retraso psicomotor y corioretinitis pigmentaria al cabo de cierto tiempo (años)

Se acepta que las infecciones previas a la concepción no causan toxoplasmosis congénita. Una excepción la constituye la embarazada inmunodeprimida por el VIH o con otra causa de inmunodepresión celular severa (linfoma o en terapia inmunosupresora) en quien la infección crónica latente puede reactivarse y causar reiteradas parasitemias.

---

Las mujeres embarazadas en riesgo son:

- a) Las seronegativas para toxoplasma, ya que pueden adquirir la infección aguda durante la gestación. En ellas el control serológico tiene que ser frecuente (mensual)
- b) Las que tengan inmunodepresión celular grave, esplenectomizadas o bajo tratamiento de corticoides, cualquiera que sea su serología.

La infección placentaria suele preceder, en un tiempo variable, a la infección fetal. Este retraso da tiempo para realizar la profilaxis de la transmisión al feto. La placentopatía y la transmisión vertical no son hechos constantes. Aunque la transmisión materno-fetal puede producirse en cualquier momento, su tasa va aumentando con el tiempo de la gestación. El riesgo de contaminación es solo de un 1% antes de las 6 semanas de amenorrea, de un 20% entre las semanas 16 y 26 y de un 80 a 90 % cerca del final de la gestación.

Aunque la transmisión es excepcional si la infección aguda ha tenido lugar inmediatamente antes de la concepción, se recomienda esperar 3 a 6 meses para el decidir el embarazo. Contrariamente, las consecuencias para el feto infectado son más graves en el primer trimestre.

Los conocimientos de la anatomía patológica provienen principalmente de los estudios de autopsias de pacientes inmunodeprimidos y lactantes severamente infectados. De pacientes inmunocompetentes se conoce especialmente la anatomía patológica de las biopsias ganglionares. Las alteraciones de las linfadenitis toxoplásmicas son características y hacen el diagnóstico de la enfermedad. Los síntomas de la enfermedad se relacionan con la destrucción de un gran número de

---

celulas, ya sea por acción directa del parásito, por fenómenos de hipersensibilidad, o por ambos. Básicamente se distinguen: a) destrucción de células parasitadas por los taquizoitos; b) tejidos necrosados siguiendo a la rotura de quistes hísticos, generalmente durante la infección crónica. La liberación de antígenos y el mecanismo inmunitario serían responsables de la lesión tisular; c) infarto necrótico por participación accidental de un vaso en medio de una lesión parenquimatosa, que da origen a trombosis e infarto; d) lesiones encefálicas en los niños con toxoplasmosis neonatal donde se ven vasculitis periacueductales y periventriculares con necrosis. En el cerebro las áreas de necrosis pueden calcificarse. El infarto es un importante mecanismo patogénico de lesiones cerebrales en pacientes con SIDA y puede observarse en la TAC.

#### I.2.6.4.2. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

---

El diagnóstico etiológico de la toxoplasmosis se ha basado y, se basa actualmente, en la detección de anticuerpos específicos del huésped frente al parásito.

Esencialmente, el diagnóstico de laboratorio está basado en dos parámetros: la presencia en el hemograma de una monocitosis y principalmente, la detección de anticuerpos (inmunoglobulinas) específicos (*Sierra M.-1998*)

Los primeros métodos fiables fueron desarrollados por Sabin y Feldman en 1948 (Dye-Test o prueba de neutralización “in vitro”), consistían en la detección de anticuerpos por procedimientos indirectos. Estos primeros métodos pusieron en evidencia que el hombre está permanentemente en contacto con el parásito y al margen de casos agudos clínicamente reconocidos, hay numerosos portadores sanos en los que la infección es crónica o inaparente.

---

Otros métodos son la demostración de la presencia de cúmulos de taquizoitos en cortes de tejidos teñidos por técnicas de PAS, H&E o Wrigth-Giemsa. También pueden utilizarse técnicas con anticuerpos fluorescentes y técnicas con peroxidasa-antiperoxidasa. Mediante estos procedimientos pueden detectarse quistes que pueden llegar a medir hasta 200  $\mu\text{m}$  de diámetro y que contienen en su interior varios cientos de parásitos.

Como se ha dicho anteriormente, los métodos más ampliamente utilizados son las pruebas serológicas de detección de anticuerpos específicos en sangre contra *T.gondii*, anticuerpos de tipo IgG, IgM, IgA e IgE (Fig.I-11), que han desplazado al método de referencia establecido por Sabin-Feldman en 1948 (Dye-Test) basado en el principio de que los taquizoitos vivos pierden su afinidad por el colorante azul de metileno en presencia de suero con anticuerpos. Se trata de un método muy sensible y rigurosamente específico. Su inconveniente principal es la necesidad de trabajar con organismos vivos y potencialmente infecciosos. Esta prueba determina exclusivamente anticuerpos anti *T.gondii* de tipo IgG, que indican que ha habido contacto del paciente con el parásito y suelen aparecer entre la primera y segunda semana después de la infección, alcanzando su máximo nivel a las 6-8 semanas. Posteriormente declinan sin llegar a desaparecer nunca del todo. Por esta razón, los métodos de detección de anticuerpos IgG deben interpretarse de manera cuidadosa para establecer un diagnóstico clínico definitivo. Muchos individuos infectados mantienen títulos altos de estos anticuerpos durante largo tiempo después de la infección, dificultando de manera notoria el diagnóstico.

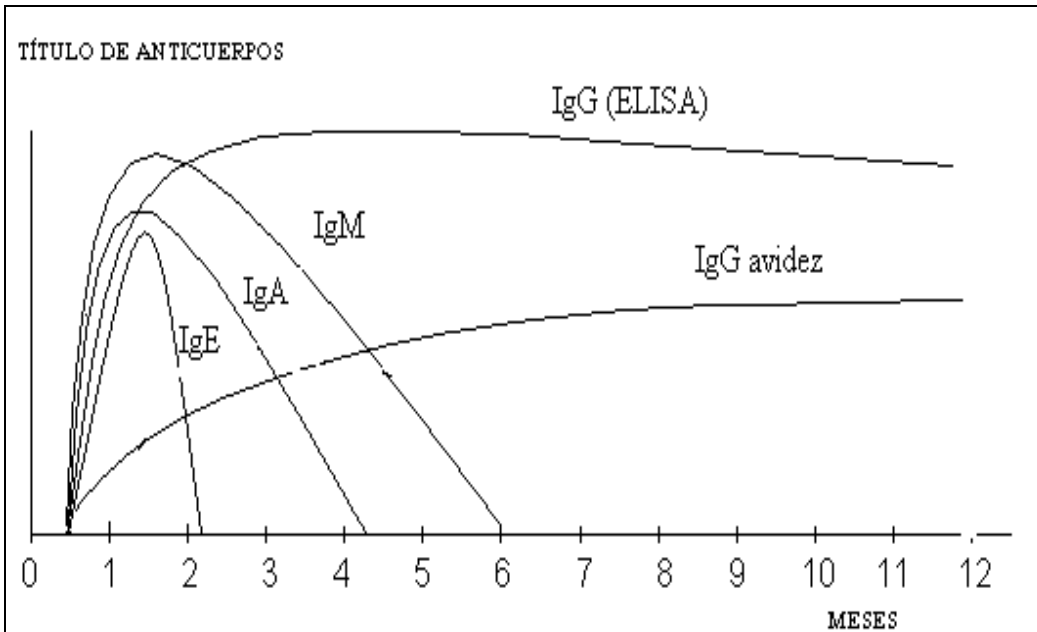


Fig.I-11. Cinética de los anticuerpos anti *Toxoplasma gondii* en sangre de pacientes infectados. IgG (total por método ELISA), IgG avidéz, IgM, IgA e IgE,. Los primeros anticuerpos en aparecer son del tipo M, A y E. Los de tipo G son algo más tardíos alcanzando a las pocas semanas la llamada “fase de meseta” y permanecen en sangre durante largo tiempo. La avidéz de las inmunoglobulinas G aumenta paulatinamente con el tiempo de infección.

Una única determinación serológica de anticuerpos de tipo IgG es generalmente insuficiente, en el caso de positividad, para establecer el diagnóstico de la enfermedad. Solo nos indican que ha habido contacto entre el paciente y el parásito en algún momento de la vida. Un nivel alto o muy alto de estos anticuerpos puede indicar una infección aguda o relativamente reciente, en la mayoría de los caso es

necesario establecer los títulos de anticuerpos de dos muestras de suero extraídas del paciente en un intervalo de 3-4 semanas y valorar la seroconversión o aumento significativo (mínimo dos titulaciones) del nivel de anticuerpos.

Por otra parte la presencia de anticuerpos de tipo IgM es altamente sugestiva de una infección aguda por *T.gondii*, suelen aparecer a los 3 o 4 días de la infección y desaparecen al poco tiempo, pero su cinética es muy variable y en algunos casos pueden permanecer detectables durante meses e incluso años (*Gorgievski-Hrisoho M.-1996*) por lo que su ausencia suele descartar una infección reciente.

Recientemente se han introducido la determinación de anticuerpos específicos de tipo IgA y la prueba de avidéz de anticuerpos IgG (*Prince H.E.-2001*). La primera presenta una mayor sensibilidad que los de tipo IgM en la detección de la infección temprana o aguda en adultos ( aunque en muestras fetales o recién nacidos ocurre lo contrario), aunque su permanencia puede ser también larga después de una infección su nivel residual es generalmente inferior a las IgM. Su aparición tras la infección suele ser algo más tardía y su desaparición más temprana, suele utilizarse como prueba complementaria a la detección de IgM (*Sobieszczanska B., Grybek-Hryniewicz K. Y Rudzka A.-1997, Takahashi E.E. y Rossi C.L.-1997*). La prueba de avidéz de los anticuerpos IgG (*Hedman y col.1989*), se basa en la distinta fuerza de unión entre el antígeno y el anticuerpo en la infección aguda y en la crónica. En la primera predominan las IgG con baja avidéz (primeras 20 semanas de la infección) mientras que en la infección crónica se produce la situación contraria (una proporción de anticuerpos IgG de alta avidéz superior al 30% descartaría, en principio, una infección aguda). Sobre la detección de anticuerpos de tipo IgE existe poca experiencia, se sugiere que este tipo de anticuerpos podrían aparecer justo en el inicio de la enfermedad y desaparecer rápidamente. Tiene el inconveniente de no ser una técnica analítica comercializada.

---



Existen también métodos de diagnóstico de laboratorio basados en la detección directa del parásito, el más utilizado y el de mayor especificidad (97 %) es la demostración del DNA de *T. gondii* mediante técnicas de PCR, principalmente en el líquido amniótico, dado que en este medio resulta complicado determinar el origen de las inmunoglobulinas (maternas o fetales) y su proporción (inmadurez del sistema inmunológico fetal), también es el método directo más rápido dado que podemos tener el resultado en 4 o 5 días. Otros métodos directos son el cultivo del parásito en líneas celulares y la inoculación en ratones.

Como se ha comentado anteriormente el diagnóstico de la toxoplasmosis es muy importante durante el embarazo por las posibles afectaciones que se pueden producir en el feto. Serologicamente las pruebas más utilizadas son al detección de anticuerpos de tipo IgG y IgM.

El protocolo serológico utilizado durante el embarazo es:

Ausencia de IgG y ausencia de IgM	<b><u>Paciente no infectada</u></b> EMBARAZADA CON RIESGO Medidas preventivas y serología mensual
Presencia de IgG y ausencia de IgM	<b><u>Infección crónica latente (antigua)</u></b> Confirmar con un 2º análisis a las 2 semanas para asegurarse que el título de IgG permanezca estable (ausencia de seroconversión) NO ES NECESARIO REPETIR ANALISIS
Ausencia de IgG y presencia de IgM	<b><u>Posible infección aguda</u></b> REPETIR SEROLOGÍA A LAS 2 SEMANAS. De observar seroconversión, iniciar profilaxis con espiramicina

Presencia de IgG y presencia de IgM	<p><b><u>Posible infección aguda o reciente?</u></b></p> <p>REPETIR SEROLOGÍA A LAS 2 SEMANAS.</p> <p>Dos eventualidades:</p> <p>a) Ascenso de IgG = <b>infección activa</b>, iniciar tratamiento con espiramicina.</p> <p>b) IgG estable = INVESTIGAR AVIDEZ de IgG y PRESENCIA de IgA.</p> <p>Ante la duda iniciar tratamiento con espiramicina</p>
--	---

Recientemente (*Roberts A.-2001*) se han propuesto estrategias de diagnóstico serológico más específicas como la detección simultánea de anticuerpos IgM e IgG avidez, así como la determinación de IgA como prueba confirmatoria positiva de IgM.

Los métodos analíticos más frecuentemente utilizados para detectar estos anticuerpos son los métodos de Enzimo inmunoanálisis (ELISA, *Derouin F.-1994*, *Hofgartner WT.-1997*, *Dao A.-2001*, *Galanti LM.-1997*) y de Inmunofluorescencia indirecta (IFI) (*Coudert J.-1968*, *Remington JS.-1969*, *Gordon MA.-1981*) que son los que se han utilizado en este estudio.

Otros métodos también utilizados y, que solo nombraré, son la Hemaglutinación Indirecta (IHA, *Peloux Y.-1975*, *Seguela JP.-1976*), las partículas de látex sensibilizadas (*Hanson PM.-1988*), la detección de inmunoglobulinas específicas de tipo IgE (*Pinon JM.-1990*), el método inmunoabsorbente de aglutinación (ISAGA), la fijación del complemento, los cultivos celulares (*Noriega FR.-1988*, *Weiss LM.-1995*), la inoculación animal (*Derouin F.-1987*), los procedimientos de amplificación de genes y PCR (*Contini C.-1999*) para detectar secuencias de ácidos nucleicos repetitivas en relación con el diagnóstico de la toxoplasmosis.

Estos dos últimos métodos son, por su elevada sensibilidad y especificidad, los que se apuntan como los más útiles en un futuro próximo.

En nuestro estudio se utilizarán dos métodos para la detección de los anticuerpos de

tipo IgG e IgM: para el estudio realizado en mujeres gestantes del Principado de Andorra la inmunofluorescencia (IFAT) y para el realizado en las poblaciones del Alt Urgell el enzimoimmunoanálisis (ELISA).

El motivo de utilizar en nuestro estudio técnicas distintas en un sitio y otro se debe a que, en el momento de realizar cada uno de los estudios, eran las metodologías recomendadas por las sociedades científicas de referencia.

### **I.2.6.5. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA TOXOPLASMOSIS**

---

#### Tratamiento<sup>(\*)</sup>

La quimioterapia está dirigida a controlar la enfermedad (supresión de los síntomas), pero no logra esterilizar, quedando gérmenes latentes en los quistes hísticos. La droga de elección es la pirimetamina a la que se asocia sulfadiazina para potenciar su efecto. Se estima que la sulfadiazina multiplica por 6 su acción antiparasitaria.

Dosis aconsejadas:

- Pirimetamina: 100 mg/día (niños 2 mg/kg/día – máximo 50 mg/día) oral (dosis inicial) seguido de 50 mg/día, durante 4-8 semanas.
- Sulfadiazina: 1-1,5 g/6 horas (niños 100 mg/kg/día – máximo 6 g/día) oral

Alternativas: Clindamicina 600 mg/6 h oral o iv (niños 60-120 mg/kg/día – máximo 2,7 g/día) junto con pirimetamina 25-75 mg/día oral, durante 4-8 semanas y ácido fólico (si es necesario). Espiramicina (sólo cuando no haya afección del SNC) 2-4 g/día (niños 100 mg/kg/día – máximo 3-4 g/día). Atovacuona 750 mg/6 h sola o asociada a pirimetamina durante 3-6 semanas.

(\*): Según la Guía de Terapéutica Antimicrobiana. *J.Mensa, J.M.Gatell, M.T.Jiménez de Anta, G.Prats y A.Dominguez-Gil*. Decimocuarta edición. Ed.Masson. 2004.

---

La pirimetamina está contraindicada antes de las 16 semanas de gestación por el riesgo teratogénico. Como ambas drogas tienen efecto anti-fólico, debe asociarse ácido folínico o folinato de calcio y hacerse controles hematimétricos bisemanales.

En el adulto inmunocompetente la toxoplasmosis habitualmente no se trata, ya que suele ser benigna y autolimitada. A demás las drogas disponibles tienen un elevado riesgo de toxicidad. Sin embargo, en algunas situaciones se debe tratar. Estas son:

- manifestaciones severas o que persisten más de lo habitual
- compromiso ocular
- compromiso visceral (salvo el hepático leve con escaso ascenso de transaminasas)
- infección fetal

El tratamiento de la toxoplasmosis aguda en la mujer gestante y de la toxoplasmosis congénita no está bien resuelto. Podría emplearse espiramicina 3 g/día. Se desconoce si el tratamiento reduce la transmisión congénita de *Toxoplasma gondii*.

En el caso de la toxoplasmosis congénita el tratamiento recomendado es: sulfadiazina 100 mg/kg/día oral en 2 dosis asociada a pirimetamina 1 mg/kg/día oral en dosis única los 3 primeros días y a días alternos los días sucesivos, durante 6 meses; seguir con: espiramicina 100 mg/kg/día oral en 2 dosis, durante 1 mes, alternando con períodos de 1 mes de la asociación de sulfadiazina y pirimetamina durante 6 meses más: se recomiendan suplementos de ácido folínico (5-10 mg, durante 3 días por semana). En lugar de sulfadiazina puede también utilizarse trisulfapirimidina a la misma dosis.

---

El plan terapéutico de la toxoplasmosis encefálica en el SIDA es el mismo, 4 a 8 semanas, seguido de profilaxis secundaria. En estos pacientes es necesario efectuar un tratamiento de mantenimiento para evitar recidivas.

Para las formas oculares se asocian corticoides que tienen la finalidad de disminuir la necrosis, la inflamación y minimizar las cicatrices.

### Prevención

No existe vacuna. Las líneas de investigación sobre esta cuestión están dirigidas principalmente a las proteínas implicadas en el proceso de unión con la célula huésped (*Haque S.-1999, Elsaid M.M.-1999, Nielsen H.V.-1999, Kasper L.H.-1994, etc.*)

La prevención es muy importante. Debe realizarse evitando la infección por quistes procedentes de las heces de los gatos o de carnes poco cocinadas. Es especialmente importante durante el embarazo y sobre todo en pacientes no inmunizadas frente a la enfermedad.

La prevención se esta demostrando como el procedimiento más eficaz para evitar la infección por *T.gondi*. Se esta demostrando que la recomendación de medidas de higiene, de pautas de conducta y de alimentación, son realmente útiles para evitar la infección primaria (*Jones, J.L.-2001*)

Las recomendaciones básicas consisten en no tener contacto con gatos, principalmente con materiales, superficies o zonas que hayan podido contaminarse con sus heces. Congelar la carne que vamos a ingerir (-20°C, durante 24 horas) dado que este proceso hace inviables los quistes de *T.gondi*, no comer carne cruda que no

---

haya sido bien cocida (*Sacks JJ.-1983, Choi WY.-1997,*) o simplemente disminuir lo máximo posible la ingesta de la misma (sobre todo si no ha sido congelada previamente), lavar muy bien las frutas y verduras y evitar el contacto con aguas o suelos contaminados (*Baril L.-1999, Weigel R.M.-1999, Kapperud G.-1996, Cook A.J.-2000, Roghmann M.C.-1999, Wallace M.R.-1993, Benenson M.W.-1982, Bowie W.R.-1997, Stago S.-1980, Teutsch S.M.-1979, Mead PS.-1999*).

Solo con la aplicación de estas medidas preventivas la seroprevalencia ha disminuido en los últimos años, según lo demuestran estudios realizados sobre una misma población en distintos períodos de tiempo (*Sierra M.-1998 en España, Ianiro J.L.-1987-96 y Hirt J.-1993 en Argentina, Aspöck H.-1992 en Austria, Berger R.-1992 en Suiza, Henry T.-1992 en Bélgica, Walker J.-1990 en Inglaterra y Smith KL-1996 en Estados Unidos*)

En las clases sociales bajas ubicadas generalmente en ambientes marginales con pocas o nulas medidas higiénicas y alimentación deficiente, se observa una mayor prevalencia de la toxoplasmosis (*Ashrafunnessa K.-1998, Díaz J.-1998, Guerra Garcia, C.-1995*)

El clima también puede ser un elemento determinante. En algunos casos protector, así se han observado bajas prevalencias de anticuerpos en climas áridos y altitudes elevadas (*Dubey J.P.-1988, Walton B.C.-1966*) y en otros incentivador de la tasa de infección, en climas donde la temperatura y humedad garanticen la supervivencia de los ooquistes.