

# CAPÍTULO 14

## Toxoplasmosis

*Leonora Eugenia Kozubsky*

### Introducción

La toxoplasmosis es una zoonosis parasitaria cosmopolita que afecta al hombre y a los animales homeotermos. El parásito responsable, *Toxoplasma gondii*, fue descubierto en 1908 por Nicolle y Manceaux en Túnez en un roedor africano (*Ctenodactylus gundi*). En simultáneo Splendore en Brasil, lo halló en conejos de laboratorio. Recién en 1970 Frenkel y Hutchinson terminaron de establecer aspectos importantes de su transmisión.

La toxoplasmosis presenta una morbimortalidad relativamente baja. La importancia y gravedad de la parasitosis, radica en el contagio transplacentario y en los individuos inmunocomprometidos o con enfermedades debilitantes.

### Agente etiológico - Ubicación taxonómica

Reino: Protista

Phylum: Apicomplexa

Clase: Sporozoea

Orden: Eucoccidiida

Familia: Sarcocystidae

Géneros: *Toxoplasma*

Especie: *T. gondii*

*Toxoplasma gondii* presenta diversos estadíos o formas de acuerdo con las diferentes fases de su ciclo evolutivo, teniendo en cuenta que lleva a cabo dos tipos de reproducción: sexuada en felinos y asexuada en el hombre, otros mamíferos y aves.

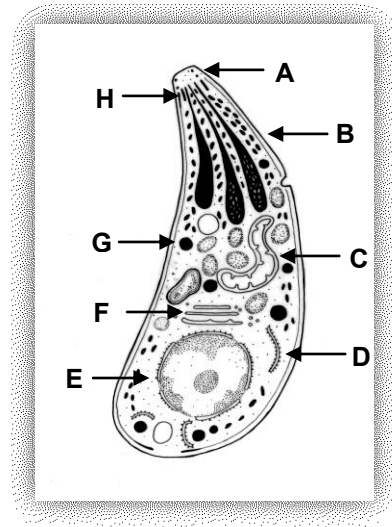
Existen varias formas trofozoíticas que se desarrollan en distintos hospedadores y momentos de la infección.

El **taquizoíto** es una forma proliferativa, intracelular obligada, presente en la fase aguda de la infección en cualquier célula nucleada con preferencia por SRE, músculos, cerebro, retina. No invade hematíes maduros, pero sí reticulocitos. Su nombre hace referencia a la rápida velocidad de multiplicación por endodiogenia.

Tiene forma de arco o semiluna, mide de 4 a 8  $\mu$  de largo por 2 a 4  $\mu$  de ancho. El núcleo tiene localización subcentral. En el polo anterior se encuentra el complejo apical formado por el

conoide (vinculado con la penetración en las células), anillo polar, roptrias, organelas secretoras, y una serie de microtúbulos involucrados con los movimientos de torsión del parásito. En el citoplasma se encuentran mitocondrias, aparato de Golgi y retículo endoplásmico. (Fig. 1)

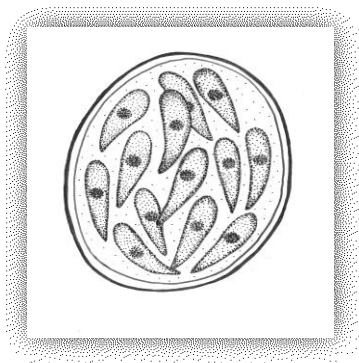
**Fig 1**  
**Taquizoíto de *Toxoplasma gondii***  
**A: Conoide**  
**B: Roptrias**  
**C: Mitocondria**  
**D: Retículo endoplásmico**  
**E: Núcleo**  
**F: Aparato de Golgi**  
**G: Organela secretoras**  
**H: Microtúbulos**



Son muy sensibles al congelamiento y descongelamiento, a la desecación y al pH ácido.

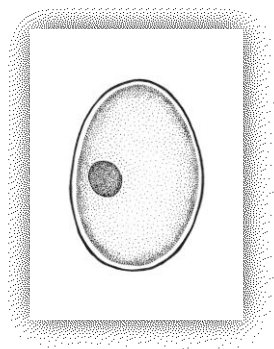
Bajo ciertas condiciones los taquizoítos se transforman en **bradizoítos** intracelulares de reproducción lenta y forma similar a la de los primeros. Están contenidos dentro del quiste tisular o hístico.

Estos **quistes tisulares** se forman cuando aparece la respuesta inmune en el hospedador. Se generaron a partir de la célula infectada luego de la primera semana de la infección y pueden persistir de por vida con cientos a miles de bradizoítos en su interior. Son redondeados, miden entre 20 y 200  $\mu$  y presentan una membrana propia producida por el parásito. Son muy resistentes a los jugos digestivos y pueden sobrevivir más de 60 días a 4 °C y hasta 24 horas a -20 °C, pero se inactivan por calentamiento a 56 °C durante 10 a 15 minutos. No sobreviven a la desecación ni al descongelamiento. (Fig. 2)



**Fig. 2**  
**Quiste tisular**

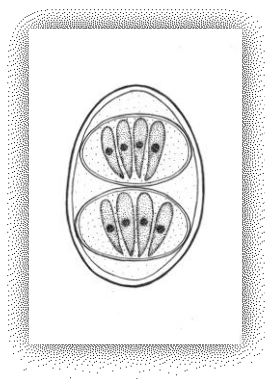
Los **ooquistes** son producto de la reproducción sexuada llevada a cabo en los felinos. Son ovoideos y miden 10x12  $\mu$ . Se estima que estos animales eliminan alrededor de  $10^7$  ooquistes inmaduros/día después de alrededor de una semana posinfección, si esta se produjo por ingesta de quistes tisulares, o al cabo de una semana a un mes si fue por ingesta de ooquistes. Esta eliminación fecal dura entre 1 semana y un mes. (Fig. 3)



**Fig. 3**  
**Ooquiste inmaduro**

Los ooquistes maduran en el ambiente en 2 a 8 días hasta transformarse en infectivos. Estos contienen dos esporoquistes con 4 esporozoítos en su interior (1:2:4). (Fig. 4)

**Fig 4**  
**Ooquiste maduro**



Son muchos más resistentes que las otras formas parasitarias y pueden mantenerse viables 24 meses en el agua y más de un año en el suelo. Resisten el jugo gástrico, los desinfectantes de uso común, y temperaturas de  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 meses. Se destruyen por el calentamiento a  $56\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 10 minutos.

Se han clasificados a las cepas de *T. gondii* en tres genotipos: Tipos I, II y III que presentan diferentes grados de virulencia y se distribuyen tanto en América como en Europa. Los tipos más comunes, menos virulentos y que inducen infecciones crónicas son el II y III. El tipo I corresponde a una cepa muy virulenta, que tiene una dosis infectiva letal para ratones muy baja, no genera infecciones crónicas y es más común en casos de toxoplasmosis vertical humana. El tipo II está identificado más comúnmente en humanos, en casos de SIDA y el tipo III es el que con más frecuencia se ha aislado en animales.

## Epidemiología

La toxoplasmosis adquirida es una infección muy difundida en la población humana. Las encuestas serológicas llevadas a cabo en diferentes países muestran una prevalencia del orden del 50% entre los adultos sanos de 30 a 40 años de edad. Se ha considerado que en la población global mundial, aproximadamente una tercera parte se encuentra infectada; con valores que varían entre 10 y 90%, según el país. Estas cifras estarían influidas por las costumbres alimentarias, las condiciones higiénicas, características geográficas, climáticas, laborales y el grado de infección de las poblaciones de felinos. En países donde está arraigada la costumbre de ingerir la carne poco cocida, las prevalencias son mucho mayores que las medias generales.

Según datos registrados en nuestro país, los valores estarían cercanos a la media mundial. En la Ciudad de Buenos Aires, la prevalencia de anticuerpos en embarazadas fue 47,3%; en la Provincia de Buenos Aires 51,7%; en un Centro de la Ciudad de Jujuy 39,7%; en la Provincia de Santa Fe el promedio de la Red Provincial fue 42,2% y en la Ciudad de Resistencia de 28,5%; pero cuando se tomó el total de la Provincia de Chaco fue 23,8%.

Un aspecto muy importante es la toxoplasmosis vertical. Su prevalencia en nuestro país, se estima en 5‰ de embarazos, con un rango entre 4,5 y 6,6‰. Efectuando una especulación sobre los 700.000 partos que ocurren en la Argentina por año y a una tasa de transmisión del parásito del 50%, se podría estimar que entre 1500 y 2300 niños padecerían toxoplasmosis vertical por año. Esta cifra se ve reducida al ofrecer tratamiento materno, a un número menor de 0,5‰ de acuerdo a las experiencias francesa, austríaca y de algunos centros asistenciales de nuestro país.

Se puede considerar desde el punto de vista del contagio dos tipos de toxoplasmosis.

a-) Toxoplasmosis adquirida por:

- Ingesta de ooquistes maduros previamente diseminados por felinos presentes en alimentos y agua.
- Ingesta de carne cruda o mal cocida (vacuna, ovina, porcina, etc.) conteniendo quistes hísticos.
- trasplante de órganos (recepción de un órgano infectado en un paciente serológicamente negativo).
- Transfusiones (los taquizoítos pueden sobrevivir hasta 50 días en sangre total citratada y conservada a 4 °C).
- Ingesta de leche no pasteurizada.
- Inoculación accidental de trofozoítos en trabajos de laboratorio. El parásito puede penetrar por la conjuntiva, nariz o lesiones dérmicas.

b-) Transmisión vertical **si la madre se contagió durante el embarazo**, es decir está atravesando la etapa aguda de la infección.

La transmisión placentaria ocurre en relación lineal con el tiempo de gestación: la frecuencia es baja en el primer trimestre y aumenta hacia el final del embarazo. La probabilidad de adquirir una infección prenatal es aproximadamente del 15%, 50% y 75% para cada uno de los trimestres del embarazo. Sin embargo la gravedad de la infección en el neonato es inversamente proporcional.

La infección vertical se puede producir tanto si la madre es sintomática como asintomática.

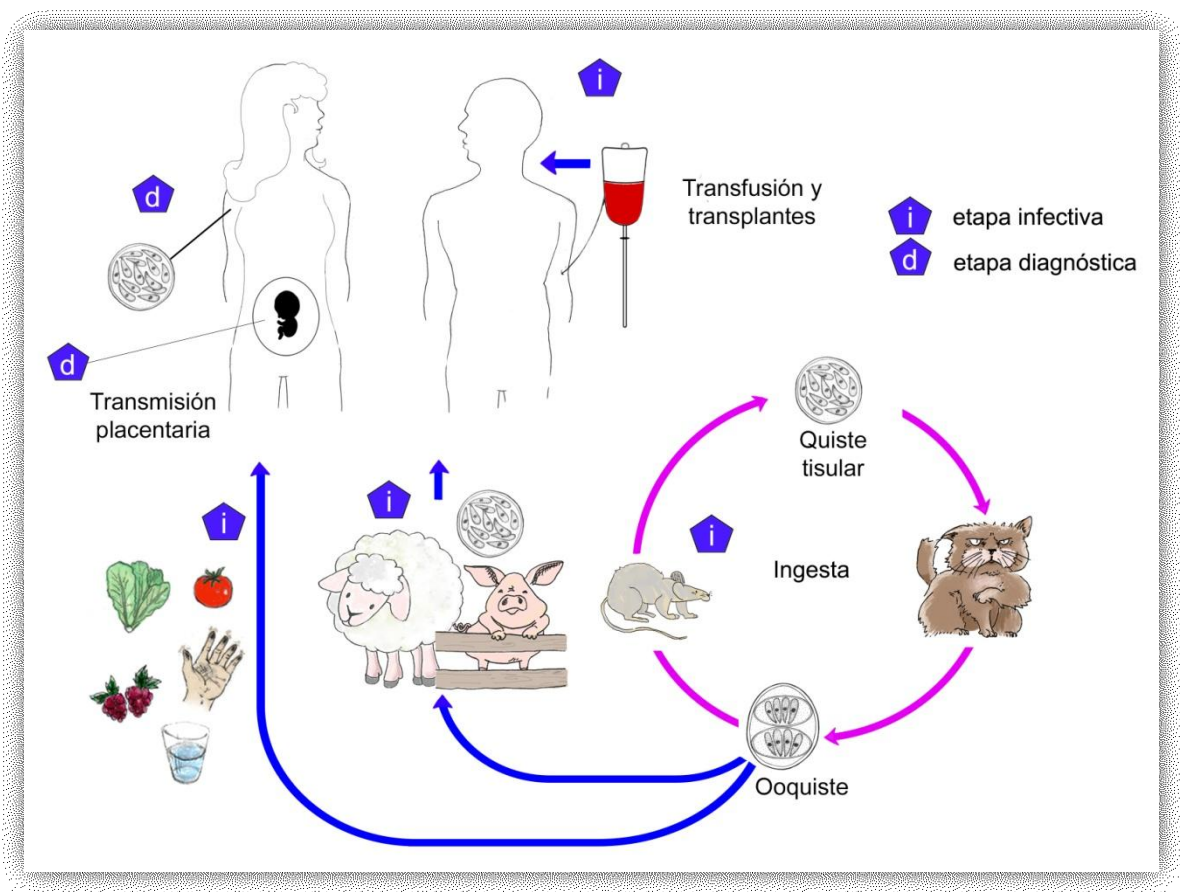
Las embarazadas con infecciones de vieja data o crónicas no representan un riesgo de transmisión fetal.

## Ciclo evolutivo

En el ciclo biológico de *T. gondii* se deben considerar dos fases: la que ocurre en los hospedadores intermediarios (animales homeotermos incluido el hombre) y la que ocurre en los hospedadores definitivos como el gato y otros felinos (gato montés, ocelote, lince, jaguar,

puma, etc). En los primeros se lleva a cabo solamente la reproducción sexual y en los segundos tanto la sexual como la asexual.

En los hospedadores definitivos o completos el ciclo se inicia luego de la ingesta de ooquistes maduros o quistes tisulares. Los trofozoítos liberados de cualquiera de esas dos fuentes invaden las células intestinales y en ellas se produce primero una reproducción asexual que genera merozoítos. Algunos de estos luego de varios ciclos de multiplicación asexual, se diferencian en microgametocito (masculino) y macrogametocito (femenino). Estos maduran a las respectivas gametas y por unión o singamia de estas, se genera el cigoto. Finalmente se recubre de una cubierta y se eliminan los ooquistes inmaduros que evolucionan a maduros en el ambiente mediante un proceso de esporulación. En los felinos, además algunos trofozoítos pasan la barrera intestinal y se pueden diseminar en diferentes tejidos formando quistes tisulares.



En los hospedadores intermediarios o en el hombre el ciclo comienza principalmente con la ingestión de quistes hísticos presentes en la carne de animales parasitados o de ooquistes maduros. En el intestino se produce la liberación de trofozoítos, que atraviesan el epitelio intestinal y el tejido conectivo, llegan a los capilares y se diseminan por el organismo por vía hemática. Pueden multiplicarse en todas las células (excepto los eritrocitos), lo que produce la infección aguda. La diseminación puede llegar a órganos inmunoprivilegiados como el cerebro y el ojo atravesando las barreras hematoencefálica y hematorretiniana respectivamente, e incluso son capaces de llegar al feto atravesando la barrera placentaria. Dentro de los

diferentes tipos de células, los trofozoítos comienzan a multiplicarse por endodiogenia rápidamente (taquizoítos) llegando a ocupar completamente a la célula invadida (pseudoquiste). Estas pueden estallar y liberar taquizoítos que invaden a otras células vecinas o por vía sanguínea o linfática diseminarse a otros órganos.

Después de una a dos semanas, cuando la inmunidad antitoxoplasma comienza a establecerse, se destruyen los trofozoítos libres y la reproducción de los intracelulares se hace más lenta (bradizoítos) y se forma una pared quística segregada por los parásitos (quiste tisular). Los quistes hísticos son característicos de la fase crónica de la infección y persisten durante largos períodos e incluso durante toda la vida del hospedador.

## Patogenia

La patogenia de la toxoplasmosis constituye la respuesta de las células o los tejidos ante este parásito, desde el momento inicial de la infección hasta la expresión final de la enfermedad. La virulencia parasitaria tiene un rol muy importante y depende de la cepa que afecta al paciente.

Una vez que el parásito ingresó a una célula, se multiplica activamente y provoca lesiones tisulares como consecuencia del estallido de las células hospedadoras. Esto desencadena una reacción inflamatoria necrotizante, con infiltración de preferencia linfocitaria y ocasionalmente con presencia de eosinófilos en el tejido dañado, que es sustituido por fibrosis o gliosis en el caso del sistema nervioso.

Luego de producida la cicatrización, puede darse una infiltración cálcica, como por ejemplo en la toxoplasmosis vertical de adquisición temprana.

El proceso de ruptura celular puede repetirse numerosas veces en el curso de horas o días. Los trofozoítos liberados pueden alcanzar el torrente sanguíneo o linfático. Esto produce una adenitis regional y una parasitemia breve de horas o unos pocos días. Esa diseminación puede llevarse a cabo en forma libre o también dentro de monocitos. La reacción inmunitaria frena esa diseminación parasitaria, en especial en el caso de cepas poco virulentas, tal que los parásitos se recluyen en los quistes hísticos y no son atacados por anticuerpos. Ocasionalmente los quistes pueden romperse, liberando bradizoítos y provocando una reactivación de la enfermedad en forma local o generalizada. Este proceso es particularmente importante en individuos inmunocomprometidos o sometidos a tratamiento inmunosupresor.

La ruptura de quistes tiene relación con la reserva funcional del órgano afectado. En el caso de la retina, este proceso juega un rol muy importante y comprometido.

Cuando la infección está dada por cepas muy virulentas, la diseminación por todo el organismo puede ser de gran intensidad, llegando por ejemplo a la placenta en mujeres embarazadas. Allí se producen zonas necróticas, una inflamación en el corion generando placentitis, y favoreciendo la transmisión placentaria a través de los vasos. El parásito se multiplica en las células sincitiales y pasa luego a circulación fetal.

## Cuadro clínico

Las formas clínicas de la toxoplasmosis varían según sea el afectado un individuo inmunocompetente, un inmunocomprometido o un recién nacido que haya adquirido la infección por vía transplacentaria.

Se pueden considerar las siguientes presentaciones.

**a-) Toxoplasmosis aguda en pacientes inmunocompetentes:** Solamente un 10 a 20% de los pacientes cursan en forma sintomática. El curso de la infección es generalmente benigno y autolimitado. Se puede presentar un cuadro con linfadenopatías. Se afectan en especial los ganglios cervicales, pero puede comprometerse cualquier grupo ganglionar. Esto puede acompañarse de signos y síntomas inespecíficos, como febrículas, astenia, mialgias, exantema maculopapular o hepatoesplenomegalia. Raramente se producen afecciones oculares o neurológicas.

**b-) Toxoplasmosis aguda en pacientes inmunodeficientes:** Se presenta como una enfermedad grave, cualquiera sea la causa de la inmunodeficiencia. El parásito puede invadir cualquier órgano, pero existe una predilección por el SNC, produciéndose encefalitis o meningoencefalitis con frecuencia mortales, neumonitis, miocarditis o enfermedad generalizada que culmina con la muerte del paciente.

En los pacientes con SIDA, la toxoplasmosis es una de las infecciones oportunistas más frecuentes, y suele ser mortal. Se ha reportado que el 30% de esos pacientes infectados con *T. gondii* desarrolla una encefalitis si no se tratan adecuadamente.

La toxoplasmosis en el inmunodeprimido generalmente es consecuencia de la reactivación endógena de una infección pasada.

**c-) Toxoplasmosis vertical:** Se produce como consecuencia de una infección aguda, generalmente asintomática, adquirida por la madre **durante el embarazo**. Si la toxoplasmosis es adquirida en el segundo o tercer trimestre, cuando la placenta es más permeable, la transmisión fetal se produce en el 54 % al 65 % de los casos respectivamente, pero en general no es grave o cursa asintomática hasta la edad adulta en que pueden presentarse complicaciones oculares o neurológicas.

Las consecuencias más graves de la infección aparecen cuando el contagio se produjo entre el segundo y el tercer mes de gestación, dado que es una fetopatía y no una embriopatía.

Clásicamente se presenta una tríada clínica (Tríada de Sabin): hidrocefalia-calcificaciones cerebrales-corioretinitis. No siempre se presentan los tres componentes y a veces se acompaña de convulsiones y retraso mental. En casos muy graves puede cursar con eritroblastosis, *hydrops fetalis* y muerte. La toxoplasmosis vertical se debe diferenciar de otras infecciones que pueden ocurrir durante el embarazo, a saber: infecciones virales, como rubeola, por citomegalovirus, por herpes simple; o infecciones bacterianas como sífilis y listeriosis.

**d-) Toxoplasmosis ocular:** Si la infección es vertical, la afección ocular suele ser bilateral, a diferencia de la adquirida, que siempre es unilateral. Se presenta en general como coriorretinitis.

## Respuesta del hospedador

La infección por *T. gondii* genera una respuesta inmune que protege contra reinfecciones; sin embargo, muchos quistes tisulares sobreviven durante toda la vida del hombre. Una inmunidad de tipo humoral y celular contra el parásito aparece después de la infección. La inmunidad humoral puede demostrarse por la presencia de anticuerpos IgM o IgG en el suero. La aparición de anticuerpos IgM antitoxoplasma se observa una a dos semanas después de la infección y alcanza su máximo después de 2 a 4 semanas y puede persistir varios meses. Los anticuerpos IgA e IgE son también de aparición temprana, pero se negativizan antes de las IgM. Los anticuerpos IgG aparecen más tarde, 2 a 3 semanas después de la primoinfección; alcanzan su concentración máxima dos meses más tarde, persisten durante meses o años, y disminuyen después de algunos años, permaneciendo generalmente en bajo título durante toda la vida del hospedador.

*Toxoplasma gondii* es un parásito intracelular, por lo que esa reclusión lo protege de la acción de los anticuerpos, por tanto su rol en la protección queda limitado. Por el contrario, se ha demostrado ampliamente que los linfocitos T (tanto CD4+ como CD8+) son esenciales en la protección contra el parásito. Este sintetiza un compuesto llamado ciclofilina 18 (C-18), el que se une al receptor para quimioquinas CCR5 en la superficie de células dendríticas y macrófagos, lo que lleva a la producción de IL-12. Esta estimula a las células NK y a los linfocitos T para la secreción de IFN- $\gamma$ . Así, el parásito induce desde el inicio un microambiente TH1, caracterizado por la presencia de IL-12 e IFN- $\gamma$ , lo que lleva a la diferenciación de los linfocitos hacia TH1, que son productores a su vez de IL-12 e IFN- $\gamma$ . Estos dos junto con el TNF- $\gamma$  son esenciales en la protección contra *T. gondii*. Sin embargo, también se requiere de la IL-10 para disminuir la fuerte respuesta TH1. El IFN- $\gamma$  es producido tanto por los linfocitos T CD4+ como por los CD8+.

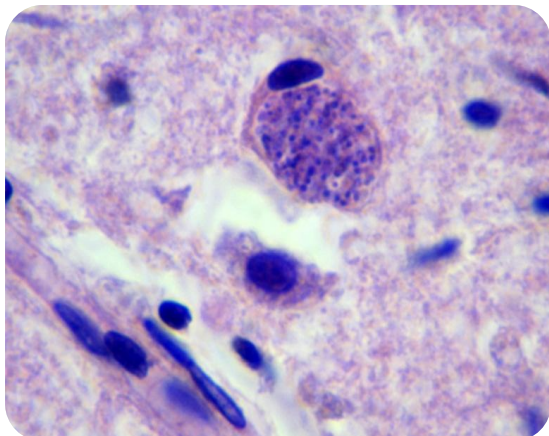
También se ha demostrado un papel regulador de la IL-4 y la IL-27 en la minimización de la lesión del tejido del hospedador debido a una inflamación exacerbada. Las células activadas con IFN- $\gamma$  destruyen a los taquizoítos por algunos radicales generados durante el estallido respiratorio, así como por el óxido nítrico (NO), los cuales son tóxicos para los parásitos. Por otro lado, los linfocitos T CD8+ eliminan a células infectadas con el parásito por mecanismos clásicos de citotoxicidad.

Los trofozoítos pueden evadir algunos mecanismos de defensa del hospedador por ejemplo bloqueando la fusión lisosoma-fagosoma, evitando la acidificación del fagosoma y así consiguen escapar de la destrucción por macrófagos. Los parásitos muertos o cubiertos por anticuerpos pierden esa capacidad de bloquear la fusión y son destruidos.

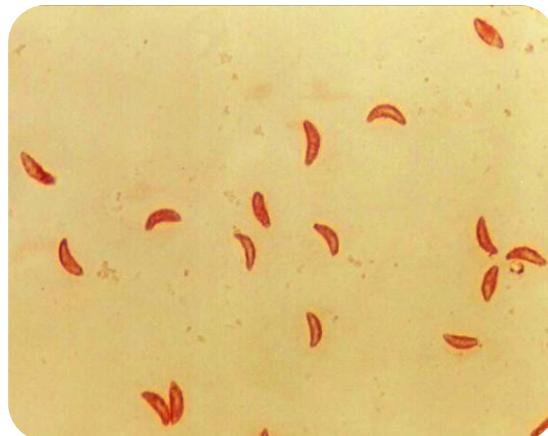


## Diagnóstico

El abordaje diagnóstico en toxoplasmosis puede efectuarse mediante métodos directos como biopsias de diferentes tejidos (Foto 1), de ganglios linfáticos, aislamiento y cultivo del parásito o inoculación a animales de laboratorio (Foto 2), pero en general son procedimientos en los que resulta difícil demostrar la presencia parasitaria o insumen un tiempo prolongado.



**Foto 1**  
Quiste en biopsia de ganglio (1000 x)



**Foto 2**  
Taquizoitos en líquido peritoneal (1000x)

Actualmente se cuenta con métodos moleculares como la PCR que tienen mucha utilidad en ciertas circunstancias en que es difícil tener buenos resultados por serología. Presentan alta sensibilidad y especificidad. Están recomendados en muestras de LCR, biopsias, lavado bronqueoalveolar, sangre en pacientes con SIDA y otros inmunocompromisos.

Para el diagnóstico prenatal en líquido amniótico tiene una sensibilidad del 97% y el tiempo de resolución es mucho menor que en los que implican el aislamiento del parásito.

La prueba de PCR-RFLPs permite además identificar la cepa que está infectando al paciente.

El diagnóstico en inmunocompetentes tiene importancia para diferenciar de otras patologías que cursen con cuadros clínicos similares.

La definición diagnóstica e incluso la determinación del *status* infeccioso es muy importante en las embarazadas y en los recién nacidos con sospecha de infección.

Como se mencionó, la infección durante el embarazo es la situación en que se pone en riesgo de contagio al feto, por lo tanto es necesario definir si una embarazada presenta una infección aguda de reciente data o una crónica o de vieja data. Así también es importante detectar la seroconversión en el seguimiento de una embarazada sin infección previa.

Para ello se recurre a análisis serológicos a fin de determinar diferentes anticuerpos, para lo que se debe tener en cuenta la diversa aparición temporal de los distintos isotipos: IgG, IgM, IgA e IgE. (Gráfico1)

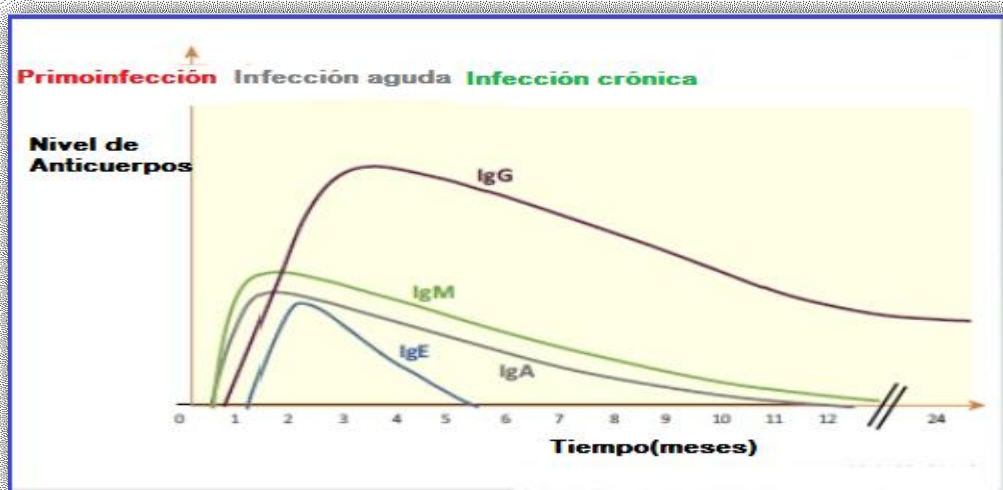


Gráfico 1. Cinética de Anticuerpos en Toxoplasmosis

En general esa evolución de los distintos anticuerpos está caracterizada por:

- 1-) Aparición de IgM a las 2 semanas y que en la mayoría de los casos permanece varios meses, incluso años en valores detectables. Por tanto no sería útil para definir fase aguda.
- 2-) Aparición temprana de IgA (o IgE) que se negativiza antes que la IgM.
- 3-) Aparición de IgG, a la 2da o 3era semana, que asciende hasta alcanzar un máximo entre los 2 a 3 meses, forma una meseta y desciende lentamente, persistiendo toda la vida.

Los métodos disponibles para el diagnóstico serológico que pueden emplearse habitualmente son los siguientes:

La **Reacción de Sabin y Feldman** se considera como un ensayo fundamental o clásico y de referencia. También conocida como la "prueba del colorante" o *dye test*, está basada en exponer a una suspensión de taquizoítos vivos al suero del paciente y posteriormente al colorante azul de metileno. Cuando hay anticuerpos anti-Toxoplasma en dicho suero, por efecto de los factores del complemento, se lisan los parásitos perdiendo su propiedad de captar al colorante, permaneciendo como estructuras incoloras bajo el microscopio (resultado positivo a toxoplasmosis). Cuando no hay anticuerpos anti-Toxoplasma en el suero ensayado, los parásitos permanecen vivos con la membrana celular intacta y por tanto captan al colorante tiñéndose de color azul (resultado negativo a toxoplasmosis). De todas las pruebas, la de Sabin y Feldman es considerada como la de mayor valor diagnóstico, pero su principal desventaja es que se utilizan parásitos vivos, lo cual es un inconveniente por el riesgo de contaminación o accidentes de laboratorio y requiere de una infraestructura muy especializada para el mantenimiento de los parásitos, por lo que solo se realiza en centros de referencia y laboratorios de investigación. Mide IgG e IgM.

La **Hemoaglutinación indirecta (HAI)** es una prueba específica, pero menos sensible que la de Sabin-Feldman. Determina mayormente IgM y en menor medida IgG. Se positiviza más tardíamente que la anterior. Se emplea generalmente para seguimiento de infecciones crónicas o para encuestas epidemiológicas.

El **método de inmunofluorescencia indirecta (IFI)** es muy específico y sensible. Pueden detectarse IgG totales o IgM. Tiene buena correlación con la prueba de Sabin-Feldman.

Las **técnicas inmunoenzimáticas** como el **ELISA** convencional o doble sándwich pueden usarse para determinar cualquiera de los isotipos. El primero puede presentar tanto falsos positivos como negativos. El segundo utiliza una técnica de captura por lo que no se presenta falsos positivos en presencia de anticuerpos antinucleares y es más sensible y específico.

El **ensayo de aglutinación e inmunoabsorción (ISAGA)** es una técnica de captura que detecta solamente inmunoglobulinas específicas sin reacciones cruzadas. Puede usarse para la determinación tanto de IgG, como IgM o IgA. La IgE cuya seropositividad es más breve que la IgM, puede también determinarse por este método, pudiéndose emplear para detección de infecciones recientes.

La **Técnica de inmunotransferencia (Western blot)** ha demostrado utilidad en pacientes inmunocomprometidos y en recién nacidos en los que se comparan perfiles con los de la madre. Puede detectar todos los isotipos.

La **Prueba o Test de avidéz** de anticuerpos IgG ayuda para diferenciar a las infecciones adquiridas recientemente de las crónicas. Se basa en medir la afinidad (avidéz) de la IgG por su antígeno. Durante la fase inicial de la infección, la producción de estos anticuerpos muestra una afinidad baja, pero a medida que transcurre el tiempo aumenta en forma progresiva. Los estudios sobre la cinética de la avidéz de los anticuerpos IgG en mujeres gestantes, en quienes la seroconversión ocurrió durante el embarazo mostraron, que aquellas con resultados de avidéz alta habían sido infectadas hacía 3 a 5 meses. El ensayo consiste en efectuar determinaciones por ELISA, con el suero sin tratar y tratado previamente con urea 6M que rompe las uniones débiles entre antígeno y anticuerpo. Se expresa como una relación porcentual entre las dos determinaciones.

Algunas situaciones que se pueden encontrar en los estudios serológicos de la embarazada serían las siguientes:

- Si la serología materna se ha hecho en el **primer trimestre** podemos encontrar:

IgM (-) e IgG (-)  $\Rightarrow$  **paciente de riesgo**. Evitar contagio y repetir la serología en 4-6 semanas.

IgM (-) e IgG (+)  $\Rightarrow$  **infección pasada**. Ingresar al RN para observación y efectuar serología al nacer y a los 15 días.

IgM (+) e IgG (+) que aumenta 3 ó 4 veces en dos determinaciones separadas por 2 o 3 semanas  $\Rightarrow$  **infección aguda**

IgM (+) e IgG (+) que mantiene títulos estables en dos determinaciones seguidas con intervalos de 2 o 3 semanas  $\Rightarrow$  **muy probable infección previa al embarazo**.

Solicitar determinación de IgA y Test de avidéz de las IgG. Si IgA (-) y alta avidéz, se considera infección previa, si es lo contrario, se considerará que **no se ha podido descartar infección aguda materna**.

- Si la serología se ha hecho en el **2º o 3º trimestre**: Las tres primeras posibilidades continúan siendo iguales.

En el caso de encontrar IgM (+) e IgG (+) a títulos estables **siempre** considerar que no se ha podido descartar infección aguda durante la gestación.

En los recién nacidos de madres con serología positiva para toxoplasmosis es prioritario identificar la presencia o no de infección vertical. Para ello se tiene en cuenta que las IgG pueden atravesar la barrera placentaria y por tanto no indican necesariamente infección en el neonato y debe seguirse su evolución. Las IgM e IgA no atraviesan esa barrera y su presencia en el recién nacido, es índice de infección vertical. Es muy importante no efectuar la determinación en sangre de cordón, para evitar la contaminación con IgM maternas.

En Argentina existe un consenso para el diagnóstico de infecciones toxoplasmóticas vertical acordado por la Asociación Argentina de Zoonosis que indica el algoritmo a seguir (Tabla 1).

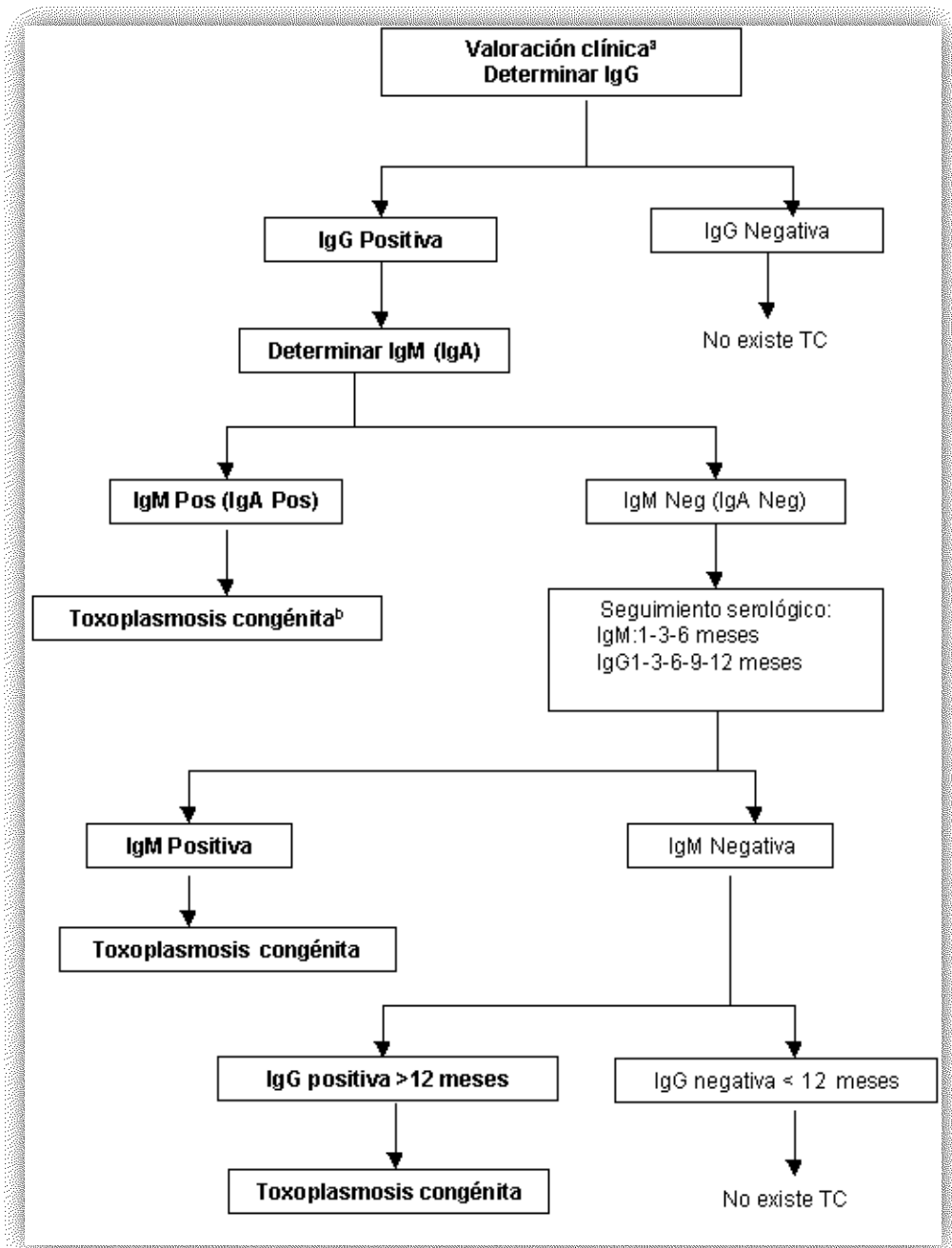


Tabla 1: Algoritmo del seguimiento serológico del recién nacido

De acuerdo a los datos de laboratorio se define el tratamiento específico, aunque si las manifestaciones clínicas del neonato sugieren infección prenatal, se establece directamente el tratamiento.

En el caso particular de la toxoplasmosis ocular, algunos proponen la determinación de anticuerpos tanto en suero como en humor acuoso y aplican la fórmula que se indica (Fig 5). Si el coeficiente es mayor a 8, implica que la producción local de anticuerpos y por tanto una infección activa en el tejido ocular.

$$C = \frac{\text{Título Ac en líquido}}{\text{Título Ac en suero}} \times \frac{\text{Concentración gammaglobulina en suero}}{\text{Concentración gammaglobulina en líquido}}$$

Fig. 5: Fórmula para Toxoplasmosis ocular

## Prevención

Las recomendaciones siguientes pueden ser dirigidas en general, pero son de la mayor importancia en gestantes susceptibles e inmunosuprimidos

Se debe insistir en:

- Lavado de manos antes de ingerir alimentos.
- Ingestión de carne bien cocida.
- Lavado minucioso de las manos luego de manipular carne cruda o vegetales frescos.
- Limpieza de las superficies y utensilios de cocina que tuvieron contacto con carne cruda.
- No ingerir vegetales crudos cuando no se pueda asegurar que fueran bien lavados.
- Si se realizan trabajos de jardinería, usar guantes y luego lavarse las manos.
- Evitar contacto con excretas de gato. En el caso de poseer mascota felina se recomienda remover las excretas diariamente, con guantes y lavado de manos posterior, ya que los ooquistes son infectantes a partir de las 36 horas de su eliminación, a temperatura entre 4 y 37 °C.
- En el caso de una embarazada serológicamente negativa, realizar controles serológicos mensuales a fin de detectar una posible seroconversión.

Se han desarrollado vacunas para gatos y otros animales, pero en humanos están aún en etapas muy preliminares.

## Tratamiento

El tratamiento de elección es la asociación de pirimetamina con sulfadiacina.

Otro medicamento que también se asocia a la pirimetamina es la clindamicina, principalmente para toxoplasmosis ocular. También puede asociarse con azitromicina en casos especiales.

En pacientes inmunosuprimidos con toxoplasmosis es de utilidad atovacuone.

En embarazadas se puede utilizar espiramicina que no atraviesa la placenta y por tanto no actúa sobre el feto.

## Referencias

- Aguirre AA, Longcore T, Barbieri M, Dabritz H, Hill D, Klein PN, Lepczyk C, *et al.* The One Health Approach to Toxoplasmosis: Epidemiology, Control, and Prevention Strategies. *Ecohealth*. 2019;16(2):378-90. doi: 10.1007/s10393-019-01405-7.
- Barros M, Teixeira D, Vilanova M, Correia A, Teixeira N, Borges M. Vaccines in Congenital Toxoplasmosis: Advances and Perspectives *Front. Immunol.* 2021;11. doi.org/10.3389/fimmu.2020.621997
- Becerril Flores MA. *Parasitología Médica*, 4da ed. Mc Graw Hill-Interamericana. México.2015
- Botero D, Restrepo M. *Parasitosis Humanas*. 5ta edición. Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) Bogotá, Colombia. 2012
- CDC. <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>. Consultado el 23.05.2021
- Dupont CD, Christian DA, Hunter CA. Immune response and immunopathology during toxoplasmosis. *Semin Immunopathol.* 2012;34(6):793-813. doi: 10.1007/s00281-012-0339-3.
- Durlach R, Freuler C, Messina M, Freilij H, González Ayala S, Venturini MC *et al.* Consenso Argentino de toxoplasmosis congénita 2020. *Medicina (B. Aires)*. 2021 [citado 2022 Dic 23]; 81( 2 ): 257-68. [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802021000200257&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802021000200257&lng=es).
- Flisser A, Pérez Tamayo R. *Aprendizaje de la Parasitología basado en problemas*. 1era ed. Editores de Textos Mexicanos. Mexico DC.2006
- Galal L, Hamidović A, Dardé ML, Mercier M. Diversity of *Toxoplasma gondii* strains at the global level and its determinants. *Food Waterborne Parasitol.* 2019;15:e00052. doi: 10.1016/j.fawpar.2019.e00052.
- Galván Ramirez M, Mondragón Flores R. *Toxoplasmosis humana*. 1era ed. Ecofar. México. 2017.
- Greigert V, Bittich-Fahmi F, Pfaff AW. Pathophysiology of ocular toxoplasmosis: Facts and open questions. *PLoS Negl Trop Dis*, 2020; 14(12):e0008905. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008905>
- Gutierrez Y. *Diagnostic Pathology of Parasitic Infections with clinical correlations*. 2<sup>nd</sup> ed Oxford University Press. New York 2000
- Kozubsky L, Alfano C. *Toxoplasma gondii* en Basualdo JA, Coto CE, de Torres RA, *Microbiología Biomédica*, Cap121. pp: 1206-13. Ed. Atlante. Buenos Aires 2006.

- Lima TS, Lodoen MB (). Mechanisms of Human Innate Immune Evasion by *Toxoplasma gondii*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019; 9:103. doi: 10.3389/fcimb.2019.00103
- Melchor SJ, Ewald SE. Disease Tolerance in *Toxoplasma* Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:185. doi: 10.3389/fcimb.2019.00185.
- Mukhopadhyay D, Arranz-Solís D, Saeij JPJ. Influence of the Host and Parasite Strain on the Immune Response During *Toxoplasma* Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:580425. doi: 10.3389/fcimb.2020.580425.
- Sasai M, Yamamoto M. Innate, adaptive, and cell-autonomous immunity against *Toxoplasma gondii* infection. *Exp Mol Med* 2019;51:1–10. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0353-9>
- Sibley LD, Khan A, Ajioka JW, Rosenthal BM. Genetic diversity of *Toxoplasma gondii* in animals and humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009;364(1530):2749-61. doi: 10.1098/rstb.2009.0087.

## Caso clínico

Neonato de 4 días de vida remitido por hipertensión pulmonar. Producto de madre de 22 años, secundigestante, embarazo a término y cesárea. Líquido amniótico meconiado y neonato no vigoroso, requiriendo reanimación avanzada. Presenta choque asociado a hipertensión pulmonar severa. En el control prenatal de la madre se halló IgG para toxoplasmosis positiva e IgM negativa (último trimestre). Eco cerebral inicial con múltiples focos hiperecogénicos distribuidos en el parénquima cerebral, sugestivos de sangrado. Se observa alteración al Doppler vascular. Presenta hepatoesplenomegalia y ascitis. En la serología para TORCH presenta IgG e IgM para toxoplasmosis positivas. La TAC de cráneo muestra múltiples calcificaciones. Estudio de LCR evidencia proteinorraquia y su evaluación oftalmológica, coriorretinitis.

## Preguntas

Referido al caso clínico anterior;

- 1) ¿Qué datos de laboratorio del recién nacido le indican un contagio prenatal?
- 2) ¿En función del cuadro clínico del neonato, en qué momento de la gestación se habrás contagiado?
- 3) ¿Qué puede inferir de los datos de laboratorio correspondientes a la madre?
- 4) ¿Fueron suficientes los controles serológicos de la madre durante el embarazo?