

58
2ej



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

"ALGUNOS ASPECTOS SOBRE LA ACTUALIZACION
EN TOXOPLASMOSIS"

TRABAJO ESCRITO

Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
p r e s e n t a
MA. GUADALUPE GONZALEZ HUERTA

TESIS CON
FALLA LE ORIGIN



MEXICO, D. F.

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

			PAG.
		INTRODUCCION	1
CAPITULO	1	GENERALIDADES	3
CAPITULO	2	DESCRIPCION DE <u>T. gondii</u>	
		OBSERVACION AL MICROSCOPIO	9
CAPITULO	3	MECANISMO DE INFECCION Y CICLO DE VIDA	13
CAPITULO	4	ESTRUCTURA ANTIGENICA	18
CAPITULO	5	MECANISMO DE EVASION DEL PARASITO A LA RESPUESTA INMUNE DEL HUESPED	22
CAPITULO	6	DETECCION EN EL LABORATORIO	30
CAPITULO	7	DIAGNOSTICO INMUNOLOGICO	32
CAPITULO	8	MEDIDAS DE PREVENCION Y TRATAMIENTO	42
CAPITULO	9	DISCUSION Y CONCLUSIONES	46
		FIGURAS	49
		BIBLIOGRAFIA	52

INTRODUCCION

El objetivo de presentar este tema, es el de efectuar una revisión sencilla de una entidad nosológica que nos ha permitido explicar algunos casos de malformaciones congénitas del recién nacido, abortos de repetición y de mortinatos provocados en su mayoría por la infección con el parásito T. gondii, del que se presentan algunos aspectos.

Es necesario resaltar la importancia del estudio de este parásito ya que no sólo afecta el binomio materno fetal pues se ha observado que en individuos inmunocomprometidos, T. gondii puede causar enfermedad fulminante.

Ruskin y Remington (1976) estudiaron 81 casos de enfermos con toxoplasmosis que padecían neoplasia de pulmón, lupus eritematoso, leucemia linfocítica aguda y crónica, carcinoma de ovario y linfoma de Hodgkin entre otras enfermedades; en 45 de estos casos ocurrieron manifestaciones graves, como meningoencefalitis y lesiones masivas cerebrales provocadas por este parásito, presentándose remisión de la sintomatología cuando estos enfermos recibieron tratamiento específico contra el agente infeccioso. (1)

En la actualidad esta parasitosis ha adquirido trascendental importancia, especialmente por la elevada frecuencia que alcanza en algunos sectores de la población y la gravedad de las secuelas.

El estudio de este parásito ha tenido grandes aportaciones para la investigación, sobre todo en el campo de la inmunoparasitología, pues los resultados obtenidos derivados de su comportamiento médico y biológico son de gran interés.

CAPITULO 1

GENERALIDADES

En 1908 Nicole y Manceaux descubrieron al parásito T. gondii; posteriormente estudios realizados por otros investigadores permitieron la observación de este parásito en niños con características de hidrocefalia y microcefalia, encontrándose las formas quísticas del parásito en la retina de estos pacientes.

En 1939 Wolf, Cowen y Paige (2) demostraron a T. gondii como agente causal en padecimientos del hombre, tal fué el caso de la toxoplasmosis congénita, iniciándose a partir de esta fecha un nuevo capítulo en las parasitosis del hombre.

LA TOXOPLASMOSIS HUMANA.

Enfermedad provocada por T. gondii cuyo huésped definitivo son los felinos, particularmente el gato, aunque gran variedad de animales incluyendo al hombre, son sus huéspedes accidentales. (3) Cuando se presenta en el adulto generalmente cursa con un cuadro asintomático o subclínico, pero exhibe formas graves en individuos con deficiencias inmunológicas y durante la gestación. (4)

En el transcurso de un embarazo y durante el parto, la mujer y su producto se encuentran expuestos a una gran cantidad de riesgos, en particular los de tipo infeccioso que pueden provocar daños severos al producto; como ejemplo de éstos podemos mencionar algunas infecciones virales y toxoplasmosis congénita. (5,6,7)

Actualmente en nuestro país se realizan estudios en el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, S.S.A., que nos permitirán establecer la magnitud del problema, pues hasta hace poco, sólo se contaba con reportes de hospitales de concentración que generalmente mencionaban otras enfermedades con cuadro clínico semejante pero provocadas fundamentalmente por infecciones bacterianas. (7,8)

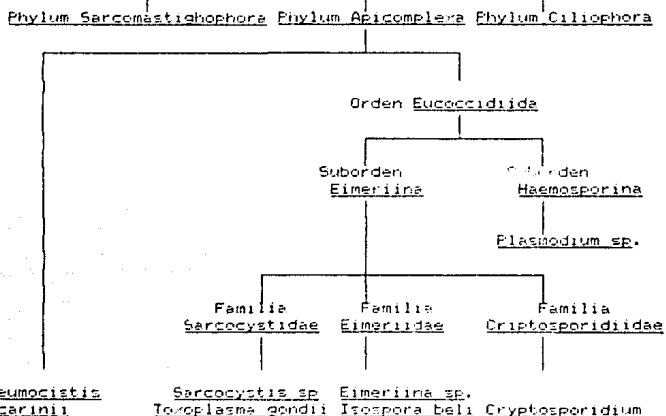
En cuanto a la clasificación del género Toxoplasma (cuadro 1), ha sido modificada de acuerdo a los avances obtenidos sobre el estudio de su estructura y comportamiento biológico. (9,10)

Se reconoce una especie única de Toxoplasma gondii, y todas las cepas estudiadas son antígenicamente similares. (11,12)

La característica distintiva de los parásitos Apicomplexa es la de poseer una citoestructura similar revelada con el auxilio del microscopio electrónico llamada complejo apical que se observa en la porción anterior del trofozoito, compuesto de una envoltura externa con tubillos submembranosos, los anillos polares, el microporo, el conoide, los toxonemas y los órganos pares en forma de masa o roptrias; tiene un núcleo y carece de cilios o flagelos móviles. (12)

T. gondii se coloca en la subclase Coccidia, orden Eucoccidiiida, caracterizada por el desarrollo de merozoitos dentro de los esquizontes; pertenece al suborden Eimeriina por la producción independiente de microgametos y macrogametos, que le permitirán su reproducción sexual. (9)

Quadro 1
Taxonomía de Toxoplasma
Protozoa



Fuente: Navin, R.T. y Juraneck, D.1984.(10)

Respecto al diagnóstico de toxoplasmosis, el panorama es desalentador ya que por su frecuencia, presentación y polimorfismo el cuadro clínico es muy semejante al de otras enfermedades virales, particularmente las que presentan los síntomas del llamado síndrome de TORCH que también causan problemas perinatales como retraso de crecimiento intrauterino, malformaciones congénitas del sistema nervioso central, meningoencefalitis aguda crónica, muerte fetal, y aborto o muerte por causa no determinada.(7,13,14)

A pesar de la elevada frecuencia con que se presenta esta parasitosis, el diagnóstico es ocasional debido a que el curso clínico puede ser

discreto o inaparente, lo que contrasta con la gravedad del padecimiento cuando se compromete la salud y la vida del feto. (15)

En relación con algunos reportes sobre cifras de población en edad reproductiva y considerando que es la de mayor riesgo a contraer la infección; Feldman reportó que si de 30% al 50% de la población total se encuentra en edad reproductiva, anualmente entre 0.3% a 1% de la población susceptible se infecta. (2,7,15)

Con los datos que se mencionan es de esperar que aproximadamente seis de cada mil embarazadas puedan adquirir la infección primaria por Toxoplasma durante la gestación, y una de cada tres mujeres, que corresponde a un 30%, tendrían hijos con infección neonatal que equivale a dos por cada mil nacidos vivos. (2)

La toxoplasmosis puede ser transmitida por vía transplacentaria durante el curso de la infección primaria de la madre y cuando se presenta parasitemia, ya que se puede infectar la placenta y el feto a través de la sangre, provocándose graves problemas perinatales. (6)

La transmisión intrauterina está relacionada directamente con la etapa gestacional en la cuál se adquiere la infección:

Durante el primer trimestre el riesgo es de un 20%, para el segundo de 25%, y de 65% para el tercero. (7)

A diferencia del riesgo de transmisión, la virulencia está inversamente relacionada con la etapa gestacional en la que se adquiere la infección, encontrándose los reportes siguientes:

En el primer trimestre la infección es grave en 60% de los casos, medianamente grave en 20% y asintomática en 20%.

En el segundo trimestre del embarazo el 30% de los casos la infección

es grave, en 25% intermedia y el 45% de los casos son asintomáticos. (7)

En el tercer trimestre sólo ocasionalmente se presentan casos graves, 6% son intermedios y 92 % de los casos son asintomáticos.

En general al considerar todo el embarazo se puede esperar que 72% de los recién nacidos con toxoplasmosis neonatal tengan un curso asintomático, el 11% manifestaciones graves y el 17 % de ellos tengan manifestaciones intermedias, fundamentalmente con lesiones oculares. (7,15)

La presentación clásica de toxoplasmosis comprende la presencia de hidrocefalia o microcefalia, con calcificaciones intracraneanas, coriorretinitis y retardo psicomotor; este conjunto de signos está influenciado por diversos factores, entre los que destaca el tiempo de infección intrauterina o perinatal. (7,16)

En individuos infectados sintomáticos e incluso en casos subclínicos, con frecuencia se presentan lesiones oculares como microftalmia acompañada de catarata secundaria, glaucoma, y retinocoroiditis; características que se han observado en casos de toxoplasmosis congénita. (17,18)

Se presenta hidrocefalia con macrocefalia e incluso hidroanencefalia como consecuencia de la inflamación que produce obstrucción del acueducto cerebral, provocada por la infección con Toxoplasma. (7)

Como resultado de la profundidad y extensión de la lesión inflamatoria en niños sintomáticos se presenta retraso mental, ya que muchos aspectos de la neuroembriogénesis son alterados por la infección in útero. (7,18)

Las calcificaciones intracerebrales, son puntiformes y diseminadas y su intensidad varía de acuerdo a la cantidad de calcio depositado: cuando se localizan en meninges se considera de mal pronóstico y los pacientes con este problema mueren a corta edad, pero cuando las calcificaciones son pequeñas y diseminadas el diagnóstico es menos grave. (7)

Cuando se presenta la infección en recién nacidos se ha observado que la enfermedad cursa asintómicamente, diagnosticándose sólo después de desarrollar el primer signo o secuela.

Es importante tener presente esta parasitosis en la mujer en edad reproductiva, durante el embarazo y en el recién nacido, ya que si contamos con amplio conocimiento sobre este padecimiento, su diagnóstico oportuno, diferentes formas de tratamiento y la aplicación de una profilaxis adecuada, reduciremos el riesgo de contraer la infección así como su frecuencia y severidad de las secuelas.

CAPITULO 2

DESCRIPCION DE TOXOPLASMA

Toxoplasma gondii descrito por primera vez por Charles Nicolle y Manceaux en 1908, fué aislado del Ctenodactyllus gondii, pequeño roedor que habita en el norte de Africa. (7)

Inicialmente estos investigadores pensaron que se trataba de una Leishmania y le llamaron Leishmania gondii y fué hasta 1909 cuando Splendore realizando otros estudios, encontró al parásito en un conejo de laboratorio, con las mismas características que el descrito por Nicolle y Manceaux, y por su forma de "arco" le denominó Toxoplasma gondii. (4)

Sabin en 1917 definió a Toxoplasma como un parásito intracelular "estricto", aunque otros autores le reportan extracelularmente en un corto período de aproximadamente 24 horas, al momento de estallar las células y salir las formas libres del parásito durante la fase infectante de la enfermedad y posteriormente penetra nuevamente en su forma de trofozoito a otras células parasitándolas. (19)

A pesar de ser un parásito obligatorio intracelular, presenta carácter sistémico, ya que puede reproducirse en células de cualquier sistema u órgano. (11)

En el laboratorio sólo desarrolla en cultivo de tejidos, y le podemos encontrar en algunas ocasiones en forma extracelular en líquidos orgánicos normales como líquido cefalorraquídeo, lágrimas, exudado de líquido patológico, etc.

En su forma de trofozoito se ha encontrado en monocitos, linfocitos, histiocitos, y células reticuloendoteliales: en todos estos casos se identifica la forma de "arco" o "semiluna", que es la forma vegetativa o infectante llamada trofozoito que presenta gran poder de difusión y penetración; cuando el trofozoito encuentra cierta resistencia por parte del huésped para continuar con su ciclo biológico este adquiere la forma de resistencia o "quiste" que es menos infectante. (12)

I. gondi, presenta en su forma proliferativa aspecto de media luna, con una parte anterior puntiaguda y una posterior redonda, mide aproximadamente de 4 a 8 micras de longitud y de 2 a 4 micras de espesor; en su interior se observa un núcleo paracentral. Algunos autores mencionan que se desplaza por contracciones miofibrilares con sus quince fibrillas longitudinales que se extienden desde la porción media del citoplasma, hasta el extremo anterior del protozoario donde se ubica el conoide, que posiblemente actúa como boca celular o como órgano de fijación. (20,21)

Este parásito presenta gran distribución geográfica, con un ciclo de reproducción sexual estenoxeno en felidos y un ciclo asexual eurixeno en otros mamíferos y aves. (12)

Ya que la fase sexual del ciclo biológico se desarrolla en el intestino del gato, al hombre se le considera huésped intermediario, sin excepción de sexo, edad o estado gestacional. (12)

2.1 OBSERVACION AL MICROSCOPIO

Durante la búsqueda de este parásito en frotis, improntas o suspensiones provenientes de órganos infectados, podemos observarlo formando grupos numerosos, localizados en el citoplasma de células y limitados por un halo delgado que parece estar formado por la membrana primitiva del órgano que invade, a éstas formas se les conoce como pseudoquistes. (22) fig.1

Cuando se encuentran en las formas intracelulares dentro de monocitos linfocitos, histiocitos, etc. los parásitos presentan algunas modalidades, pues se han observado más pequeños, su forma es oval o redondeada, y con frecuencia se ven acoplados entre sí de dos en dos y unidos por su parte más plana, y de acuerdo al tiempo de evolución podemos encontrar dos, cuatro y hasta ocho parásitos envueltos en una membrana sencilla, a estas formas se les llama quistes. (21) fig.2

Cuando observamos en contraste de fase exudado peritoneal de ratón infectado, se detecta al parásito dentro de una vacuola refringente, conservando su aspecto semilunar con un extremo anterior muy móvil, y el otro extremo en forma semiesférica. (23) fig.3

Si observamos al microscopio electrónico las formas libres del parásito, se podrán apreciar:

Una membrana refringente que no se observa cuando el parásito ha penetrado en las células (22).

La pared formada por una membrana externa continua, un espacio refringente y una membrana plasmática; la pared se invagina en el

citoplasma en su parte convexa formando una pequeña vacuola que da origen a un órgano alveolado con un orificio que se comunica con el exterior, denominado citostoma o micropilo y parece ser que tiene función respiratoria. (22)

En el polo superior y en contacto con la pared se observa el sistema conoide (Sc) de donde parten el sistema de fibras delgadas llamadas nervaduras radiales (Nr) con función nerviosa o de relación que controla los movimientos de la pared, y un sistema de fibras más gruesas y más grandes llamadas toxonemas (Txn) con función enzimática y digestiva por medio del conoide (12).

El parásito se observa transparente y finamente granuloso y presenta en su interior el núcleo (N), y encima de éste el aparato de golgi (G); alrededor del núcleo podemos observar retículo endoplásmico (Re) con pequeños cuerpos redondos que corresponden a los ribosomas (Rb); también encontramos mitocondrias (M), y gran cantidad de vacuolas repartidas por todo el citoplasma. (12,22) fig.4

CAPITULO 3

MECANISMO DE INFECCION

El humano se infecta algunas veces por la ingestión de esporozoitos en el medio ambiente, o por consumo de carne cruda o mal cocida infectada con trofozoitos, y quistes. (4,22)

Es importante señalar como factores de riesgo, el ambiente de trabajo de algunas personas y los hábitos alimenticios e higiénicos en relación con la exposición a gatos y otros animales que pudieran estar infectados; pues se ha mencionado con frecuencia infección en veterinarios, agricultores, y hasta en personal médico, por contacto con animales infectados y/o el mal manejo de muestras en el laboratorio. (19,24)

Se menciona que en algunos casos con tratamientos inmunosupresores, la forma latente puede manifestarse clínicamente, lo cual puede ocurrir de modo excepcional durante el embarazo. (22)

Por lo que respecta a la transmisión de humano a humano, sólo se ha demostrado que ocurre entre la madre y su producto in útero, aunque también se ha descrito el contagio por transfusión de sangre contaminada con parásitos viables. (4)

Los felinos se infectan al ingerir quistes de Toxoplasma contenidos en carne de mamíferos o aves con los que se alimenta; al llegar los quistes al intestino, se produce ruptura de la membrana por efectos del jugo digestivo, liberándose los trofozoitos que penetran en la mucosa y submucosa del intestino

delgado, en estos tejidos pueden ocurrir una o dos fases de multiplicación proliferativa, y enseguida los parásitos llegan por vía linfática o sanguínea a la musculatura esquelética y otros órganos donde se implantan con la posibilidad de formar quistes, que al ser defecados por el gato en tierra húmeda permanecen viables por algún tiempo, durante el cual pueden ser transportados a otros lugares y contaminarlos, introduciéndose por vía oral o nasal al humano pasando posteriormente por vía sanguínea o linfática a músculo estriado, sistema nervioso central, retina, bazo, etc. (13,16,19,24)

Toxoplasma se sitúa especialmente en aquellas membranas de difusión dialítica donde se verifica el intercambio de oxígeno y bióxido de carbono, produciéndose en estos lugares procesos inflamatorios en ocasiones poco perceptibles. (16)

La reproducción asexual de los trofozoitos se realiza en las células epiteliales por esquizogonia; en un periodo de 4 a 6 horas la célula huésped estalla liberando los trofozoitos en el medio externo. atraviesan los espacios intercelulares y penetran en otras células (fase de diseminación); al estimular la formación de anticuerpos, y si la célula resiste, se formarán quistes, sobre los cuales los anticuerpos no ejercen ninguna acción.

Los quistes son rotos bajo la acción de la pepsina y tripsina, y los parásitos liberados son viables en medios conteniendo pepsina hasta por 6 horas y en medios con tripsina hasta por dos horas, lo que explica su sobrevivencia en el estómago del huésped. (16)

La maduración del ooquiste se efectúa fuera del intestino del gato, ya que requiere de oxígeno, humedad y temperatura entre 37 y 40 grados centígrados para poder esporular. (11) Después de madurar y efectuarse la esporogonia se liberan los esporoblastos conteniendo los esporozoitos que al ser liberados maduran a trofozoitos, pudiendo enquistarse o bien reiniciar la fase proliferativa. (11)

Se ha descrito que este parásito presenta afinidad por tejido nervioso y leucocitos, aunque puede parasitar cualquier órgano o sistema, también se menciona que puede invadir localmente miometrio y endometrio, o bien utilizar macrófagos como medio de transporte para poder invadir otros órganos.

Algunos autores reportan que las formas quísticas no producen enfermedad, pero sí infecciones latentes que podrían desencadenar en enfermedad. (4,11)

3.1 Ciclo de Vida

Dentro del huésped vertebrado, T. gondii presenta como parte de su reproducción un ciclo intestinal en el huésped definitivo (el gato), y un ciclo tisular en huéspedes intermediarios como aves, mamíferos e inclusive el gato. (17,22)

Werner y Janitschke del Instituto Robert Koch de Berlín presentaron una síntesis sobre el ciclo biológico de este protozoario, dividiéndolo en las siguientes fases evolutivas:

Fase Proliferativa -Ocurre en el huésped no inmune después de la penetración de un trofozoito a una célula huésped dando origen a la forma proliferativa rápida intracelular que, al provocar estallamiento de la célula se liberan nuevamente gran cantidad de trofozoitos; si el huésped aún no desarrolla respuesta inmunitaria suficiente, el parásito reinicia esta fase, pero si existe formación de anticuerpos, se iniciará entonces la fase quística.(12).

Fase Quística -Los trofozoitos penetran a una célula del huésped inmune y secretan una doble pared enquistándose y reproduciéndose por poliendogenia; las células que contienen estos quistes llenos de parásitos se degeneran y mueren, liberándose los trofozoitos; si el huésped tiene un nivel adecuado de anticuerpos los parásitos mueren, pero si la inmunidad declina por algún proceso natural o por inducción con corticosteroides, estos podrán entonces penetrar a nuevas células, reiniciándose el ciclo proliferativo.(12)

Esquizogonia -Existe una división binaria diferente de la endodigenia; al final de esta fase se forman los micro y macrogametocitos con diferenciación sexual (gamogonia), que se inicia con el crecimiento del macrogametocito, aumenta de tamaño y se redondea, convirtiéndose en macrogameto. El microgametocito también aumenta de tamaño, se redondea y por división múltiple

produce hasta 30 microgametos; de la fecundación del macrogameto con un microgameto se produce un cigoto. (12)

Esporogonia -Después el cigoto se rodea de una membrana y se transforma en ooquiste que es expulsado con la materia fecal para posteriormente esporular y formar dos esporoblastos que contienen cuatro esporozoitos cada uno y al liberarse maduran a trofozoitos. (4,20)

CAPITULO 4

ESTRUCTURA ANTIGENICA

Durante el estado agudo de la infección en animales y en el hombre han sido probados antígenos circulantes, usando técnicas electroforéticas y de inmunoenzima/enzimático. (11)

Se ha sugerido que los antígenos circulantes son idénticos a la preparación antigénica utilizada en hemaglutinación indirecta y fijación de complemento observándose similitud con las reacciones producidas por sobrenadantes obtenidos de estudio peritoneal de ratones infectados con el parásito. (11,25,26)

A través de estudios in vivo e in vitro se han definido las características del antígeno circulante.

Preparaciones de lisados de Toxoplasma se probaron por inmunoelectroforesis (IEF) y se han reconocido sólo tres antígenos, éstos son designados Ag4, Ag5, y Ag6 de origen intracelular. (11)

Cuando se utilizan en combinación soluciones de zeonina y octilglucósido, ambas al 1%, para solubilización de los antígenos pueden ser detectados hasta once antígenos.

Seguendo la IEF al ser teñidos con azul de comassie son visibles 6 puntos en forma clara y un séptimo punto Ag7 se observa teñido suavemente. El Ag3 está compuesto por carbohidratos (tinción PAS) y ha sido caracterizado de manera provisional como una glicoproteína, el Ag7 como lipopolisacárido y los antígenos 1, 2, 3, 4, 5, y 6 como proteínas. (11)

Se menciona que algunos de estos antígenos toxoplásmicos tienen pesos moleculares similares en un rango de 100,000 a 150,000 y que a pH ácido todos son isoeléctricos.

Se han detectado por electroforesis bidimensional en gel de poliacrilamida hasta 1,000 proteínas y se propone que la mayor parte de estas proteínas son de origen intracelular. (11)

La solubilización de los tequizoitos marcados con I¹²⁵ seguida por una inmunoprecipitación y electroforesis en gel de poliacrilamida, revelaron sólo cinco proteínas principales de membrana (PMM) designadas de acuerdo a su peso molecular como P43 (43,000), P40 (40,000), P35 (35,000), P27 (27,000) y P14 (14,000).

También se han descrito 32 anticuerpos monoclonales los cuales reaccionan contra antígenos de membrana del trofozoito y han sido definidos en forma serológica: 4 muestran reactividad contra componentes citoplásmicos y de membrana y 28 sólo son positivos a pruebas que reconocen antígenos membranales. (27)

Anticuerpos monoclonales B en presencia de complemento, son parasitocidas para T. gondii efecto que puede ser bloqueado por la P30. Esto puede ser relevante al utilizar esta proteína como un antígeno en la producción de una respuesta inmunitaria protectora contra Toxoplasma gondii. (11)

Muchas teorías han sido propuestas considerando la excreción de antígenos circulantes en la sangre de pacientes infectados en forma aguda, estas teorías incluyen la lisis del parásito

secreción o excreción de los microorganismos, liberación por estallamiento de células huésped, con diseminación de antígenos del parásito hacia la circulación durante el estado parasitémico de la infección.

El tratamiento con ciclofosfamida inhibe en forma preferente a los linfocitos B y puede deprimir la respuesta para la prueba del colorante (DT), y favorecer la circulación de antígenos in-vivo. (27)

Los antígenos circulantes pueden ser detectados antes de aparecer los parásitos en la sangre en cantidades tan altas, que se considera provienen de parásitos lisados durante la parasitemia; este fenómeno y el descubrimiento de cantidades mínimas del componente liberado in vitro (Ag5), de secreción de parásitos, es un evento importante para la producción de antígenos circulantes. (11,25)

Durante los estadios tempranos de la infección por toxoplasmosis y siguiendo inmediatamente la entrada de estos parásitos al huésped, se reporta que los antígenos circulantes son producto de la secreción de estos parásitos.

Mientras la infección progresa y la inmunidad se desarrolla, los anticuerpos tempranos (IgG e IgM, de la prueba del DT) dirigidos contra componentes de la membrana, son los responsables de la lisis y de promover la diseminación de antígenos circulantes. (25,26,27)

Otros antígenos de secreción pueden estar presentes tales como el factor intensificador de la penetración (FIP) así como también antígenos de membrana.

Sin embargo el FIP aún no ha sido demostrado en la circulación y los antígenos de membrana circulantes sólo han sido detectados a bajas concentraciones. (25)

CAPITULO 5

MECANISMOS DE EVASION A LA RESPUESTA INMUNE DEL HUESPED

Se han estudiado varios mecanismos por los que Toxoplasma gondii evade la respuesta inmune a través de procesos que le permiten sobrevivir en los macrófagos. (28)

En la relación huésped-parásito, se mencionan las acciones que ejercen los parásitos para sobrevivir en sus huéspedes y, los mecanismos que desarrolla el huésped para oponerse a la actividad agresora de tales parásitos como: barreras naturales, fenómeno de fagocitosis y respuesta inmunitaria. Sin embargo a pesar de la extraordinaria acción defensiva de dichos mecanismos, muchos parásitos encuentran la forma de sobrevivir por períodos prolongados y en aparente equilibrio con su huésped, pero bajo determinadas circunstancias este equilibrio puede romperse y ser causa de iniciar alteraciones que pueden resultar en enfermedad como sucede con ciertas virosis, padecimientos bacterianos (tifoidea y brucelosis), y protozoosis (paludismo terciario benigno o recaídas de toxoplasmosis) que podrían ocurrir muchos años después de la primoinfección. (29)

La persistencia de microorganismos viables, pero latentes en el huésped permite el mantenimiento de focos de infección en una comunidad dada, la infección puede adquirir caracteres crónicos y a veces progresivos como en el caso de lesiones granulomatosas, en tuberculosis y sífilis, carcinoma hepático como secuela de hepatitis B y la reactivación de toxoplasmosis que podría ser mortal en individuos inmunocomprometidos. (25)

Todos estos agentes infecciosos inducen en el huésped una respuesta inmunitaria específica en la que intervienen células sensibilizadas que responden con gran eficacia al reconocimiento del antígeno produciendo una serie de reacciones que incluyen la formación de anticuerpos específicos, activación del sistema de complemento y de células T que liberan linfocinas y linfotoxinas de gran acción defensiva. A pesar de ello los parásitos tienen la capacidad de evitar el daño que todas esas acciones puedan causarles, lo que refleja su habilidad para evadir de algún modo la respuesta defensiva. (28)

Los probables mecanismos de evasión estudiados en algunos parásitos y concretamente aquellos que pudieran explicar la permanencia de Toxoplasma gondii en el huésped se señalan en el siguiente cuadro:

Cuadro 2	
Mecanismos de Evasión de <u>T. gondii</u>	
1.- Aislamiento anatómico	* 1.1 Localización intracelular 1.2 Localización intraluminal
2.- Modificación de la antigenicidad	2.1 Especificidad de los antígenos de fase parasitaria 2.2 Variación antigénica * 2.3 Eliminación de antígenos 2.4 Enmascaramiento de antígenos
3.- Modificación de la respuesta inmune del huésped	3.1 Rompimiento o degradación de anticuerpos 3.2 Desactivación del complemento 3.3 Inmunosupresión : específica y no específica 3.4 Activación policlonal de linfocitos 3.5 Modif.de la func. leucocitaria 3.6 Acción de complejos inmunitarios
* Mecanismos estudiados en <u>Toxoplasma gondii</u>	

Fuente: Isita, T.L., Isita, S. 1986. (28)

1.- Aislamiento anatómico

La localización de los parásitos dentro del huésped es importante en el proceso infeccioso, ya que de ello depende que los parásitos persistan o no en él. La localización sanguínea o linfática solo es temporal, porque la mayor parte de los gérmenes presenta afinidad especial por algunas células o tejidos.

Cuando se les encuentra en la sangre, linfa o tejidos provocan respuesta inmunitaria humoral con producción de anticuerpos y respuesta celular con activación de linfocitos T que regulan la infección y la eliminan. (4,28)

1.1 Localización intracelular

Muchos microorganismos viven en el huésped de manera intracelular, de esta manera evitan las acciones de las inmunoglobulinas específicas y del complemento. No obstante que se sabe que la expresión de antígenos de parásitos intracelulares en la superficie de la membrana de la célula huésped provoca la actividad de los factores señalados, algunos parásitos se mantienen en anonimato antigénico que los hace evadir tales respuestas. (28)

En otras ocasiones ciertos parásitos sobreviven y se reproducen en células fagocitarias cuyo papel es el de englobar y eliminar elementos extraños; tales parásitos tienen mecanismos que le permiten eludir los efectos deletéreos de estos fagocitos.

Se han mencionado dos procesos que contribuyen a la sobrevivencia del parásito dentro del fagocito que son:

a) Evasión de la actividad hidrolítica de los lisosomas.

Se ha observado en experimentos in vitro con Toxoplasma gondii, que determinado número de parásitos fagocitados por macrófagos de ratón sobrevivieron dentro de la vacuola parasitófora mientras que otros murieron. Al estudiar este diferente comportamiento se encontró que el parásito que sobrevivió se encontraba localizado en una vacuola que no se fusionó con el lisosoma por lo que no se produjo acción hidrolítica, mientras que el parásito muerto estaba contenido en un fagolisosoma completo en el que ocurrió la descarga del contenido lisosomal. (28)

Jones y Hirsch autores de estos experimentos, sugirieron que el fenómeno no está relacionado con el macrófago completo sino que los factores que determinaron la fusión fagosoma-lisosoma actuaron de manera local en la cercanía de la vacuola por esto consideran este mecanismo como una propiedad del parásito para evitar el efecto letal del macrófago. soportan esta teoría al observar que en el mismo macrófago se encontraron vacuolas con parásitos en vías de digestión y vacuolas con parásitos vivos. (28,29,30)

Mauel sugiere que Toxoplasma gondii altera las propiedades de los fagosomas oponiendo barreras de mitocondrias y material fibrilar entre la membrana vacuolar y la membrana lisosómica lo que impide el acceso del contenido del lisosoma a la vacuola. (28)

b) Habilidad para evadir el mecanismo respiratorio del macrófago impidiendo que se lleven a cabo los mecanismos que lo producen o por eliminación de componentes formados durante la actividad metabólica oxidativa del fagocito. (28,30)

Se han visto mecanismos defensivos de los parásitos contra la muerte intracelular en los que se modifican los eventos metabólicos que realiza el fagocito para la eliminación de tales parásitos.

La destrucción intracelular deficiente parece estar relacionada con la capacidad de algunos parásitos de no estimular cuando son fagocitados la crisis respiratoria del fagocito; así la ingestión de Toxoplasma gondii por macrófagos incapaces de destruirlos y que son insuficientes para reducir el nitrosul de tetrazolio y de estimular la reducción de la glucosa, indica alteración del fagocito. (28)

Se ha visto que los parásitos intracelulares desarrollan innumerables mecanismos defensivos contra sustancias tóxicas generadas durante el desencadenamiento oxidativo del fagocito; por ejemplo, mientras algunos parásitos intracelulares como Leishmania trópica y L. donovani son destruidas en las primeras 18 horas de fagocitados debido a la acción del peróxido de hidrógeno producido por el macrófago, otros patógenos como L. gondii evaden la acción de esta sustancia.

Se ha mencionado que tal diferencia se debe a que Leishmania es deficiente en catalasa endógena y glutatión-peroxidasa; en cambio Toxoplasma que contiene dichas enzimas es más resistente al

peróxido de hidrógeno, lo que señala que el nivel de enzimas demoleedoras de metabolitos del oxígeno también tienen un papel importante en la muerte del parásito dentro del fagocito. (28)

Fig.5

2.3 Eliminación de antígenos.

La capacidad que tienen algunos parásitos para eliminar antígenos de superficie es muy demostrativa de cómo pueden evadir la respuesta inmunitaria del huésped.

Se sabe que el desprendimiento o eliminación de antígenos microbianos está relacionado íntimamente con el fenómeno de formación de casquete (capping) en el que los antígenos de superficie se combinan con anticuerpos específicos y el complejo formado se reúne en un polo de la célula y después es eliminado por exocitosis en algunos casos o por endocitosis en otros (originalmente descrito como una polarización de los receptores de inmunoglobulinas de los linfocitos B bajo la influencia de anticuerpos dirigidos contra dichos receptores). (28,31)

Estudios realizados en Toxoplasma gondii demostraron de manera experimental que entre el 5% y 20% de parásitos que estuvieron en contacto con anticuerpos específicos fueron capaces de formar un casquete de complejos antígeno-anticuerpo que después fué eliminado al medio externo por exocitosis. Asimismo se vió que los parásitos que formaron casquete aparentemente no presentaron

cambios degenerativos como podía esperarse en células recubiertas por su anticuerpo y sujetas a incubación prolongada. (28)

La mayor parte de los parásitos recuperados permanecieron vivos y virulentos, al ser de nuevo inoculados a ratones normales y producir la infección.

Se cree que los parásitos capaces de desprenderse de sus antígenos de superficie también son aptos de sintetizarlos de nuevo y que tal vez la formación de casquete refleje un mecanismo de evasión del parásito pues siendo T. gondii patógeno intracelular obligado, ha desarrollado tal mecanismo para sobrevivir en el huésped cuando al liberarse del fagocito queda a merced de los anticuerpos circulantes antes de tener oportunidad de invadir una nueva célula. (28, 31)

De esto se deduce que una gran variedad de parásitos pueden hacer uso de uno o varios mecanismos defensivos que les permiten sobrellevar con frecuencia, su condición parasitaria en cuanto a mantener vivo a su huésped para sobrevivencia de su especie.

Es indudable que la relación huésped-parásito es el resultado de un largo proceso evolutivo que con base en muchos experimentos naturales permitió a ciertas asociaciones un equilibrio lo más perfecto posible de tolerancia mutua, ya que un parásito de elevada virulencia hubiera eliminado a la especie huésped y, por otro lado los mecanismos eficaces del huésped hubiesen extinguido a la especie parasitaria de la cual no quedarían indicios.

No se conocen todos los posibles mecanismos a los que un parásito puede recurrir para evadir las acciones defensivas del huésped,

pero se espera tener un gran avance realizando investigaciones y aplicando nuevas técnicas que permitan conocer mejor la relación huésped-parásito. (4,28)

CAPITULO 6

DETECCION EN EL LABORATORIO

Debe quedar establecido que el diagnóstico definitivo se logra aislando e identificando al parásito. (7,32,33)

El aislamiento de Toxoplasma se puede efectuar en los líquidos corporales, sangre total heparinizada o en la fracción leucocitaria por medio de inoculación intraperitoneal al ratón, los exudados deben ser inoculados de inmediato, mientras que los tejidos pueden guardarse a 4°C por sólo 24 horas.

Toxoplasma es un protozooario de reproducción intracelular con gran afinidad por células de diverso origen y función. Este parásito puede demostrarse en cortes de tejido infectado (ganglio-ojo-encéfalo) teñidos con métodos de Giemsa o con tinción argéntica, aunque se aumenta la sensibilidad de la técnica con el uso de anticuerpos fluorescentes o de la microscopia electrónica. (32)

La identificación de Toxoplasma en cortes histológicos no es fácil porque se puede confundir con fragmentos nucleares de afinidad tintorial similar. En algunas ocasiones sufre alteraciones en su forma y dimensiones por la acción de los fijadores y podría confundirse con otros parásitos (Sarcocystis o Leishmania o bien hongos como Histoplasma capsulatum o Candida albicans etc.).

Para evitar confusiones se prefiere dar valor sólo a observaciones de cortes histológicos con formas proliferativas intracelulares y quistes, para identificar al quiste toxoplásmico

es necesario observar su pared que debe ser clara y homogénea, y en su interior deben verse los zoitos. (se considera a la inmunofluorescencia directa o indirecta como el método más seguro para identificar Toxoplasma en tejidos).

El aislamiento del parásito es la prueba más segura para demostrar una infección y permitir establecer un diagnóstico seguro, sobre todo en infecciones agudas. Para esto se inoculan animales susceptibles como ratón blanco, embrión de pollo etc. (4,12,32)

CAPITULO 7

DIAGNOSTICO INMUNOLOGICO

Debido a que la toxoplasmosis presenta gran variedad de manifestaciones clínicas y localización en el huésped, implica una gran dificultad diagnóstica clínica y parasitológica, por lo que en la actualidad se recurre a métodos inmunológicos que detectan respuesta inmune humoral y/o celular o ambas en el huésped infectado por este parásito. (6,32,34)

El desarrollo de la respuesta inmune, permite al humano limitar la infección y mantener un sistema de vigilancia para evitar nuevas infecciones o recurrencias progresivas generalizadas, como sucede en el huésped con algún desbalance en la inmunidad celular y/o humoral. (6)

Si detectamos y cuantificamos los anticuerpos, podemos determinar la evolución del padecimiento, sobre todo cuando se conjuntan dos o más pruebas, ayudando además a valorar la efectividad del tratamiento.

El diagnóstico inmunológico también es de gran utilidad como auxiliar en la prevención de una posible toxoplasmosis adquirida in útero, si se practican titulaciones de anticuerpos a mujeres en edad fértil, y sobre todo en aquellas que hayan tenido abortos repetidos de origen no determinado.

Así para llevar a cabo dos o más métodos diagnósticos se hace uso de diversas pruebas que son utilizadas en el serodiagnóstico de toxoplasmosis.

Es aceptado en forma general, que la más sensible y específica es la prueba del colorante (DT) de Sabin y Feldman sin embargo, a pesar de la estandarización y adaptación de la prueba a una microescala, la cual ha mejorado su reproducibilidad y eficacia, debe ser considerada sólo para laboratorios especializados por el peligro potencial que representa el manejo de parásitos vivos, además del tiempo requerido para su operación.

Otras pruebas utilizadas incluyen la inmunofluorescencia indirecta (IF), hemaglutinación indirecta (HI), fijación de complemento (FC), y técnicas inmunoenzimáticas (EIA). (6)

Todas estas pruebas son altamente sensibles y específicas, aunque algunas presentan ventajas sobre otras.

La detección de inmunidad celular, se efectúa a través de la intradermoreacción con toxoplasmina; la utilidad que se obtiene es de tipo epidemiológica, pero puede utilizarse como método diagnóstico si se practica en forma conjunta con alguna otra prueba serológica y considerando el cuadro clínico del paciente.

La inmunofluorescencia indirecta se puede comparar en sensibilidad y especificidad a la reacción de Sabin-Feldman, pero además tiene la ventaja que no requiere de parásitos vivos para realizarla, evitándose el peligro de infección.

Es de gran importancia la interpretación que se da a los títulos de anticuerpos demostrados por alguna de las pruebas cuantitativas mencionadas.

El resultado de las pruebas inmunológicas son un auxiliar en el diagnóstico, y no el diagnóstico en si; los resultados deben siempre correlacionarse con las manifestaciones clínicas del paciente y sobre todo cuando se presentan títulos sospechosos deben practicarse titulaciones seriadas con intervalos de 15 a 30 días, de tal manera que la elevación de éstos pueden indicar actividad en la infección, su descenso o mejoría, y cuando permanecen estables probablemente es que se trate de una toxoplasmosis infecciosa. Esta forma debe tomarse en consideración cuando los títulos sean sugestivos en la mujer en edad reproductiva ya que puede activarse durante el embarazo.

No debemos olvidar que en los casos de toxoplasmosis diseminada como meningoencefalitis, linfadenitis, neumonitis, etc. al realizar la determinación de anticuerpos utilizando la técnica de inmunofluorescencia se encuentra respuesta importante con títulos mayores de 1:1024. Cuando son lesiones locales como coriorretinitis, los títulos por lo general son bajos aunque pueden presentarse títulos elevados en algunos pacientes. (32)

Prueba de Sabin y Feldman

Llamada también prueba con azul de metileno, tiene como inconveniente el uso de Toxoplasma vivo lo que representa un riesgo para el operador y una necesidad constante en el abasto de ratones viables (no infectados con Toxoplasma).

Los organismos obtenidos del exudado peritoneal de ratón, lavados en amortiguador de fosfatos frío o incluso pasado en columna, se

incubaban con suero normal durante una hora a 37°C; al agregar azul de metileno alcalino a la suspensión, se pueden observar hinchados y teñidos de azul. Cuando los parásitos se exponen a suero que contiene anticuerpos antitoxoplasma bajo las mismas condiciones, la observación permite comprobar la lisis e imposibilidad de tinción de los organismos. (5)

El mecanismo de acción es la unión de los anticuerpos (IgG) a la superficie de la membrana, favorecido por los factores del complemento que conduce a la degeneración y muerte de los microorganismos.

La prueba sólo tiene lugar cuando se agrega el "factor accesorio", que es el sistema complemento-properdina, obtenido al agregar al sistema de prueba suero normal humano o suero de cobayo.

El título se informa en función de obtener 50% de organismos teñidos y 50% de organismos no teñidos, esto representa la máxima dilución requerida para esa proporción. Lo mismo puede obtenerse sin azul de metileno, contando a qué dilución se obtiene 50% de organismos lisados y no lisados al observarlos bajo microscopía de contraste de fase. Se considera prueba positiva a la dilución igual o mayor a 1:16. (6)

Un título positivo indica infección previa; el desarrollo de los diferentes anticuerpos se inicia una o dos semanas después de la infección, aumentando lentamente durante uno a tres meses, que es cuando se alcanzan títulos máximos, y que pueden permanecer así durante años con tendencia a disminuir lentamente.

Una sola determinación no puede indicar si la infección es aguda o crónica y no necesariamente debe ser correlacionada con los signos clínicos que originaron la realización de la prueba.

La máxima utilidad es cuando se demuestra un aumento importante en varias muestras con intervalos de dos a cuatro semanas, o bien, la conversión de negativo a positivo con tendencia a seguir aumentando.

Después de valorar la prueba se requiere relacionar con cierta precisión el momento de la infección (riesgo de parasitemia en la embarazada) tiempo de aparición de los signos (si los hubo) y resultado de pruebas serológicas. (4,33)

Prueba de hemaglutinación indirecta.

Este procedimiento no utiliza parásitos vivos: se trata de observar la hemaglutinación por la presencia de anticuerpos al utilizar como sistema indicador glóbulos rojos teñidos o tratados con glutaraldehído y sensibilizados con antígenos solubles de Toxoplasma.

La prueba es de valor cuando se toman varias muestras con intervalos de dos a cuatro semanas y se demuestran títulos crecientes. Los títulos máximos se observan incluso después de seis meses posinfección.

No es útil para el diagnóstico de infección persistente o crónica, ya que los títulos son muy variados. (4,33)

Prueba de inmunofluorescencia

Se utilizan parásitos muertos preparados en portaobjetos e incubados con diluciones seriadas del suero problema del paciente, tratando de aprovechar la presencia de sitios antigénicos para anticuerpos del suero probado; si la unión específica se lleva a cabo, puede ser reconocida indirectamente al utilizar antigamaglobulina humana conjugada con fluoresceína. Esta prueba es sensible, específica y reproducible en más del 90%; se obtienen resultados semejantes con la prueba de Sabin-Feldman. (16)

Es la prueba de mayor utilidad a nivel general, sin embargo hay que considerar resultados falsos positivos ocasionados por la presencia de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y en pacientes con enfermedades autoinmunitarias. (16)

Técnicas inmunoenzimáticas

Estas técnicas tienen una correlación mayor a 90% comparada con la prueba del colorante (DT) e inmunofluorescencia indirecta.

Aunque aún no ha sido valorada la utilidad de reconocer algún tipo especial de inmunoglobulina, su potencial radica en la posibilidad de establecer la presencia de partículas de antígeno más que de anticuerpos, lo cual facilitaría la correlación entre positividad e infección activa o persistente; la interpretación de los títulos de Ac con la prueba inmunoenzimática es semejante a los obtenidos en las técnicas de DT e IF, un título igual o mayor a 300 UI (1:1,000 DT, 1:1,200 IF) es altamente sugerente de

infección reciente (meses), y es necesario practicar otras determinaciones para documentar el aumento o descenso de los títulos. (5)

La interpretación clínica de pruebas de inmunofluorescencia indirecta y hemaglutinación indirecta realizadas en el Servicio de Parasitología del Instituto Nacional de Pediatría S.S.A. se presentan en los siguientes cuadros. (5)

Cuadro 3

TOXOPLASMOSIS

Interpretación clínica de la reacción de inmunofluorescencia

Título

1:16	a	1:64	Infección no reciente o 1 ^{ra} . fases de la enfermedad. Debemos correlacionar con las manifestaciones clínicas y determinar la titulación nuevamente a las dos o cuatro semanas. Si hay aumento de cuando menos dos diluciones nos indica enfermedad actual.
1:128	a	1:512	Puede tratarse de una exposición reciente en niños menores de 6 meses o recién nacidos nos puede indicar transferencia pasiva de la madre y debemos realizar la titulación de Ac a la madre; y repetir a los 15 y 30 días a la madre e hijo. En edades mayores de seis meses, se hace la determinación 2 ó 3 veces con intervalos de 15 días, además de considerar el cuadro clínico.
1:1,024 ó más			Probable enfermedad. Se debe analizar detenidamente el cuadro clínico y hacer una nueva determinación a los 15 o 30 días; debe administrarse medicamento adecuado y realizar titulaciones seriadas con intervalos de 30 días, hasta observar que los títulos disminuyen y mejoría clínica. De ser posible deben realizarse varias pruebas a la vez (Cuadro 4), o seguir la curva de anticuerpos por alguna de las técnicas mencionadas anteriormente.

Fuente: García, J. et. al 1983 (32)

Cuadro 4.
Toxoplasmosis
Pruebas Inmunológicas.

Correlación de Inmunofluorescencia Indirecta o Sabin-	Fijación de Complemento	Intradermo -rreacción	Interpretación
-	-	-	No hay infección o es muy reciente
+	-	-	Inf. muy reciente menos de 4 semanas
+	+	+	Inf. de más de 3 ó 4 semanas
+	-	+	Inf. de más de 6 a 12 meses
-	+	+/-	Error de laboratorio, se deben repetir las pruebas.

Fuente: Hirt, J. y col. 1976. (29)

La infección por Toxoplasma gondii puede ser clasificada como toxoplasmosis adquirida, toxoplasmosis congénita y t. diseminada. Gracias al uso y difusión de las pruebas de laboratorio, ha sido posible conocer gran variedad de formas clínicas de toxoplasmosis, que se presentan con diferente sintomatología y de supuesto origen desconocido; de estas formas se ha aislado al parásito considerándolo como factor determinante. (32)

Al mismo tiempo se han conocido las fuentes y vías de transmisión, y la sintomatología de cada caso; lo que ha permitido agrupar entidades o formas clínicas de fisonomía propia, que no son características absolutas de la toxoplasmosis congénita, puesto que también son observadas en otros procesos infecciosos. (6)

La toxoplasmosis congénita puede presentarse únicamente, cuando una embarazada adquiere la infección por primera vez y como una

consecuencia de esto, se puede establecer que la realización de una prueba de anticuerpos, obliga a la determinación de otras pruebas para confirmar si se trata de memoria inmunológica, o de infección activa.

La parasitemia materna con riesgo al feto, sólo se presenta en la primoinfección. (17)

La forma adquirida es la infección más frecuente y puede ser totalmente asintomática o manifestarse con cuadros variados tipo catarral agudo, con linfadenopatía y decaimiento general o bien, con síntomas severos localizados en algunos órganos, la enfermedad por lo general es de corta duración y rara vez puede prolongarse más de dos semanas. (4)

La enfermedad diseminada puede ocurrir cuando un individuo ha adquirido previamente la infección en alguna época de su vida, y muestra por causas diversas inmunosupresión de su respuesta inmune que impide el control de una infección latente; siendo la oportunidad para la diseminación y la progresión de la enfermedad. (6)

Es conveniente citar algunas de las formas clínicas mejor conocidas de la toxoplasmosis adquirida:

forma ganglionar, forma meningo encefalítica o neurológica, forma oftalmológica, forma exantemática, forma cardiopática, forma septicémica generalizada, forma digestiva, forma dérmica, forma pulmonar etc. (17)

La toxoplasmosis transplacentaria se presenta como consecuencia de la infección adquirida durante el embarazo, y en ocasiones no muy

frecuente por reactivación de la forma latente preexistente en la madre.

Las formas quísticas localizadas en endometrio o miometrio podrían liberar las formas móviles de Toxoplasma e infectar el producto por invasión del trofoblasto.(16)

Es importante mencionar que algunas madres que adquirieron la enfermedad antes del embarazo no representaron riesgo para su producto.

La toxoplasmosis trasplacentaria puede presentarse como una infección subclínica y se manifiesta en los primeros meses de vida, en la adolescencia o durante la juventud por adenopatías y trastornos graves ya mencionados anteriormente.

La última posibilidad en que Toxoplasma puede afectar a tal grado la placenta y el producto, provoca que el embarazo culmine antes de tiempo por aborto o muerte fetal in útero.(7,16,18)

CAPITULO 8

Medidas de Prevención.

Toda vez que los experimentos en animales han demostrado ser posibles las infecciones por vía nasal, así como por la ingestión de productos contaminados, se tomarán las medidas necesarias para combatir estos posibles mecanismos de transmisión.

Aunque no se ha demostrado de manera concluyente la infección natural de animales domésticos, éstos constituyen un reservorio potencial de contagio para el hombre. De acuerdo a esto podemos practicar las siguientes medidas preventivas. (4,12,34)

Consumo de carnes perfectamente cocidas, evitar que los gatos caseros consuman alimentos de origen desconocido o algún alimento que pudiera estar contaminado. La mujer embarazada evitará tener demasiado trato con gatos, ya que pueden estar contaminados.

Como medida preventiva se pueden distinguir las mujeres inmunizadas de aquellas que no lo están, toda mujer con un título positivo de anticuerpos antes del embarazo será considerada como inmunizada y toda vigilancia subsecuente será innecesaria; la mujer no inmunizada deberá vigilarse serológicamente durante el embarazo, sin olvidar las recomendaciones higiénico dietéticas como no comer carne cruda o sangrante, manteniendo una estricta higiene en el manejo y consumo de alimentos, todo esto para disminuir en lo posible el riesgo de contaminación. (4,7,12,16,35)

En caso de no encontrar durante el embarazo anticuerpos antitoxoplasma IgM y determinación de IgG débil o moderada (menor de 200 UI/ml) consideramos esta infección como antigua.

Si por el contrario tenemos IgG elevados (>300 UI/ml) y de IgM(+) se interpretará como una infección reciente, y si se mantienen los niveles de IgG durante dos o tres semanas, se justifica perfectamente la administración de algún tratamiento si es que no se había dado antes. (5)

Si las determinaciones tienen curso ascendente indican infección reciente (menos de dos meses de evolución) y deberán buscarse los signos clínicos de toxoplasmosis adquirida, a fin de determinar el grado de afección al feto y decidir sobre la interrupción del embarazo.

En el recién nacido con sospecha de toxoplasmosis se harán las determinaciones de IgM a IgG para confirmar el diagnóstico, además de otros estudios para buscar lesiones compatibles con la infección ya que en la mayoría de los casos están ausentes al nacimiento y se desarrollan posteriormente; esto permitirá administrar el tratamiento oportuno para disminuir la severidad de las secuelas. (35)

Tratamiento

El tratamiento no es fácil de evaluar, especialmente en las formas congénitas, que frecuentemente afectan al sistema nervioso central, pues al iniciar el tratamiento las lesiones ya están establecidas y las secuelas no se pueden evitar; en muchos casos, el tratamiento se retrasa y los beneficios que se pueden ofrecer son menores como sucede siempre al no tener el diagnóstico oportuno.

A pesar de estos problemas, hay drogas que han probado efectividad, como son la pirimetamina asociada a una sulfa absorbible muy útil en las formas graves y congénitas. (34)

Sin embargo, por interferir con el metabolismo del ácido fólico, causa depresión de la médula ósea, siendo los efectos más graves la leucopenia y trombocitopenia y por su potencial efecto teratogénico está contraindicada en mujeres embarazadas; cuando suele ocurrir anemia y leucopenia se utiliza ácido fólico para resolver este problema. (34,35)

Otros ensayos terapéuticos han mostrado útil la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol y sulfadiazina asociada a clindamicina, aunque con este esquema existe riesgo de ocasionar colitis inducida por clindamicina; se utiliza en pacientes con toxoplasmosis ocular (coriorretinitis) con buenos resultados aparentes. (36)

La clindamicina tiene acción en trofozoitos, y quistes tisulares, característica que no posee ningún otro medicamento. (34)

Las sulfonamidas pueden producir cristaluria, hematuria e hipersensibilidad. Experimentalmente su acción sobre Toxoplasma gondii es mayor que la de trimetoprim/sulfametoxazol y que la espiramicina y únicamente es superada por la pirimetamina (3er. trimestre del embarazo). (16)

Hay otros medicamentos utilizados en menor grado y que han demostrado acción sobre Toxoplasma.

La espiramicina, antibiótico del grupo de los macrólidos se emplea en mujeres que adquieren toxoplasmosis durante la gestación, ya que no es teratogénica. Se usa en las formas clínicas no graves (ganglionares), asimismo trimetoprim/sulfametoxazol con acción sinérgica sobre el parásito utilizada en las formas no graves de la enfermedad administrándose en ciclos de uno hasta tres meses. (12,34,37)

Se han ensayado otros antibióticos como rifampicina y tetraciclina con resultados poco satisfactorios. (38)

CAPITULO 9

Discusión y Conclusiones

Como se ha señalado el diagnóstico clínico de toxoplasmosis presenta dificultades debido al carácter generalizado de la enfermedad y en ocasiones porque puede presentarse como una infección subclínica, y aún en presencia de la sintomatología puede ser que no se encuentre elevación de anticuerpos en las determinaciones serológicas.

Se ha visto que es un padecimiento de distribución mundial pero desafortunadamente se le considera de poca frecuencia y no se le da la importancia que representa a la confirmación de la enfermedad.

Sin embargo la forma fetal del padecimiento es de gran importancia, y su gravedad se relaciona en forma inversa a la edad gestacional, se presenta con frecuencia daño ocular y neurológico en infecciones graves y subclínicas, y algunos casos se reportan con ictericia, crecimiento de hígado y bazo.

La infección presenta carácter crónico, aunque puede mantenerse latente durante toda la vida del sujeto (fase quística), también se pueden sufrir reactivaciones cuando se presenta inmunodeficiencia de la respuesta inmune celular, por lo que es necesario mantener una vigilancia clínica y serológica periódica. Es importante que el paciente y sus familiares comprendan que si se abandona el tratamiento pueden presentarse graves consecuencias.

Cuando la infección se presenta en el adulto se considera como adquirida y su cuadro puede ser de tipo catarral agudo, o totalmente asintomático, algunas veces se presentan síntomas severos localizados como retinocoroiditis y glomerulonefritis de corta duración (dos semanas).

Como hemos visto el problema de toxoplasmosis es de gran magnitud, ya que se presentan con frecuencia un gran número de pacientes que han sufrido pérdidas fatales, o productos con malformaciones congénitas, y que deberían ser estudiados en busca de esta enfermedad.

Es necesario dar a conocer a la población la importancia de la infección toxoplasmósica y los riesgos a que se expone en caso

de contraer la infección. Al proporcionar la información completa sobre las características generales (medidas de prevención, y diagnóstico) se da la oportunidad a las comunidades de tomar las precauciones necesarias según sea el caso.

Actualmente se están realizando trabajos de investigación con el objeto de detectar la frecuencia con que se presenta la toxoplasmosis en la población mexicana (Encuesta Serológica Nacional - Inst. Nal. Diag. y Ref. Epidem. S.S.A); y se han reportado a Tabasco, Veracruz, Campeche, Colima y Nayarit, como las entidades con mayor prevalencia; de acuerdo a estos reportes sería recomendable promover campañas a nivel nacional que incluyan la información general sobre prevención, además de la determinación de títulos de anticuerpos antitoxoplasma antes del embarazo, durante el mismo y previo al nacimiento; estas determinaciones nos permitirán tener un panorama amplio en cuanto a la localización geográfica del padecimiento y en base a ello adoptar las medidas necesarias.

FIGURAS

Figura 1.



Pseudoquiste ó Quiste inmaduro.
Fase aguda de la infección.

Figura 2.



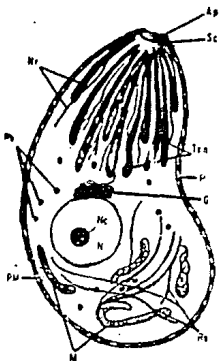
Quiste Adulto. Fase crónica de
la infección.

Figura 3.



Formas libres. En exudados
normales, lágrimas, líquido
cefalorraquídeo, líquido --
amniótico.

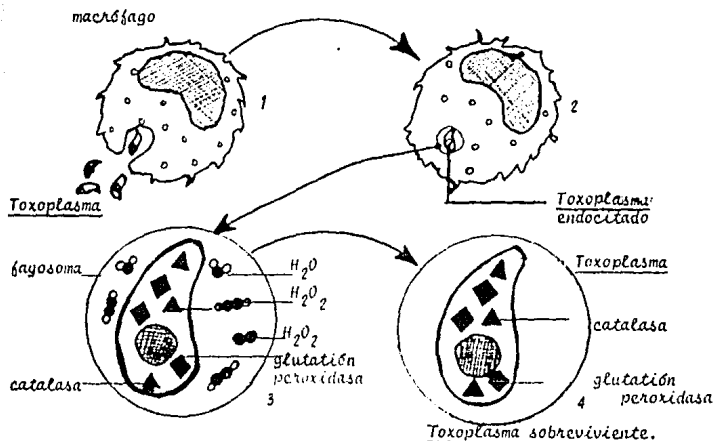
Figura 4



Forma vegetativa o trofozoito del
Toxoplasma gondii.

p Pared con doble membrana	Rb Ribosomas
Ap Anillo polar	G Aparato de Golgi
Sc Sistema conoide	Re Retículo endoplásmico
Nr Nervaduras radiales	M Mitocondrias
Txn Toxonemas	PM Micropilo
Nc Nucleolo	N Núcleo

Figura 5



Acción evasiva de *T. gondii* dentro de la vacuola parasitofora del macrofago. 1) Fagocitosis del parásito por el macrofago. 2) Formación de la vacuola parasitofora. 3) Dentro del fagosoma la presencia de enzimas demoledoras del oxígeno degradan al peróxido de hidrógeno formado por el macrofago. 4) Parásito sobreviviente.

DIBUJO: Dr. F. de la Jara.

Fuente: ISITA, L. 1988 [28]

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Villegas, G.I., Portilla, J. (1977). "Aspectos anatomoclinicos de la toxoplasmosis. 52 casos". Gac. Méd. Méx. 113: 461-466
- 2.- Feldman, H.A. (1982). "Epidemiology of Toxoplasma infections". Epidemiology. 4:204-213
- 3.- Dubey, J.P., Miller, N.L., et al. (1976). "Characterization of the new fecal form of Toxoplasma gondii". J. Parasitol. 56:447-456.
- 4.- Diaz, O.J.L., Vaca, M.A. (1985). "Evolución y epidemiología de la toxoplasmosis". Infectología. 5(6):146-152
- 5.- Calderón, J.E., León, G. (1988). "Interpretación de las pruebas inmunoserológicas para diagnóstico de toxoplasmosis". Infectología. 8(3):127-131
- 6.- Calderón, J.E. (1986). "Respuesta inmune a la toxoplasmosis" Bol. Méd. Hosp. Inf. de Méx. 43(10)
- 7.- Calderón, J.E. (1986). "Toxoplasmosis y virus, riesgo perinatal de infección". Infectología 6(2):38-42
- 8.- Calderón, J.E., González, S.N., et al. (1976). "Septicemia por bacilos gram negativos". Rev. Mex. Pediat. 45:297-303
- 9.- Levine, W.D., Corliss, J.O., et al. (1980) "A newly Revised Classification of the protozoa". J. Protozoal. 27(1):37-58

- 10.- Navin, R.T. and Juraneck, D. (1984). "Cryptosporidiosis: clinical epidemiologic, and parasitologic review".
Rev. Infect. Dis. 6:313-327
- 11.- Rivera, G.F., Calderón, J.E., et al. (1975).
"Estructura antigénica de Toxoplasma gondii".
Rev. Lat. Am. Microbiol. 17(2):105-117
- 12.- Carrada, B.T. (1983). "La toxoplasmosis problema de salud pública. avances y perspectivas".
Bol. Méd. Hosp. Inf. de Méx. 40(7):352-362
- 13.- Calderón, J.E., Micher, C. et al. (1981).
"Infecciones perinatales". Infectología. 1:55-61
- 14.- Calderón, J.E., Tovar, A. et al. (1986).
"Toxoplasmosis y virus. riesgo perinatal de infección".
Infectología. 6:38-42
- 15.- Calderón, J.E., León, D. (1985).
"Interpretación de las pruebas inmunológicas para el diagnóstico de toxoplasmosis".
Infectología. 5:258-264
- 16.- Rolando, E., Sáenz, M. (1986). "Toxoplasmosis y embarazo"
Archivos dominicanos de pediatría.
Dr. ISSN0004-0606 22:1 Enero-Abril
- 17.- López, G.R., Chávez, A. et al. (1980).
"Complicaciones médicas del embarazo".
Rev. Fac. Med. Mex. 23(2):4-12

- 18.- Nasrallah, E. (1986). "Toxoplasmosis como riesgo perinatal" Bol. Méd. Hosp. Inf. de Méx. 43(10);662-668
- 19.- Remington, J.S., Jacobs, L., et al. (1958). "Chronic Toxoplasma infección human uterus". J. Parasitol. 44;587-590
- 20.- Frenkel, J., Dubey, J.P., et al. (1970). "Toxoplasma gondii in cat's form stages identified as coccidian oocysts". Science. 167; 893-896
- 21.- Hammond, D.M., Long, P. (1973). "The Coccidia, Eimeriina, Isospora, Toxoplasma an related genera". Baltimore: University Park Press. 1;237-242
- 22.- Gómez, E., Lozano., Isutsum. (1975). "Ultraestructura de la fase proliferativa y pseudoquistica de T. gondii". Rev. Lat. Am. Microbiol. 17(20);105-117
- 23.- Cooney, M.K., Kimbal, A.C., Bauer, H. (1958). "Studies on Toxoplasmosis: Fijation test with peritoneal exudate antigen". J. Immunol. 1;177-186
- 24.- Paasch, M.L. (1983). "Toxoplasmosis en palomas". Rev. Vet. Méx. 14 (1) 39-41
- 25.- Knapen, F.V., Panggabean, S.O. (1977). "Detection of circulating antigen during acute infection with T. gondii". J. Clin. Microbiol. 6;545-547
- 26.- Araujo, F.G., Remington, J.S. (1980). "Antigenemia in recently acquired acute toxoplasmosis". J. Infectol. Dis. 1;142-144

- 27.- Kasper, L.H., Crabb, J.H. (1982).
"Isolation and characterization of a monoclonal antibody resistant antigenic mutant of T. gondii."
J. Immunol. 129:1634-1639
- 28.- Isita, T.L., Isita, S.L. (1988).
"Potencial evasivo de T. gondii a la respuesta inmune del huésped". Infectologia 8:31-36
- 29.- Hirt, J. et al.
Infectologia.
Toxoplasmosis.
Ed. El Ateneo.
Buenos Aires Argentina 1976.
- 30.- Mauel, J. (1984) "Mechanism of survival of protozoan parasites in mononuclear phagocytes".
Parasitology. 88:579-582
- 31.- Taylor, R.B., Puffus, W. et al. (1972).
"Redistribution and phagocytosis of lymphocyte surface. Ig molecules by Ig antibody." Nature. 233:225-229
- 32.- Garcia, R.J., Alvarez, Ch.R. (1983). "Diagnóstico de toxoplasmosis por medio del laboratorio".
Infectologia. 12:605-608
- 33.- Masi, P.R., Rodriguez, C., et al. (1988) "Toxoplasmosis crónica intrauterina".
Obst. y Ginecol. Latinoamericana. 44(7):236-242