



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA

TOXOPLASMOSIS CONGENITA

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A E L
DR. JORGE DAVID GONZALEZ GARCIA

MEXICO, D. F.

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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

INTRODUCCION

GENERALIDADES:

- a). Historia
- b). Ciclo biológico
- c). Epidemiología

MATERIAL Y METODOS

TECNICA DE LABORATORIO EMPLEADA

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

La Toxoplasmosis es una de las zoonosis más ampliamente extendidas en la naturaleza, ocasionada por el *Toxoplasma gondii*. La infección puede ser adquirida o congénita, ya que el parásito puede cruzar la placenta.

En varios países ha sido descrita con relativa frecuencia, - la infección de Toxoplasmosis en México y otros países latinoamericanos es desconocida, así nace el interés de nuestro estudio para conocer la incidencia en recién nacidos de esta infección en el Hospital General Lic. Adolfo López Mateos del I. S. - S. S. T. E.

La infección del feto no es usual, pero las embarazadas que adquieren la enfermedad pueden presentar abortos, óbitos o malformaciones en sus hijos, la mayoría de los recién nacidos -- (75%) son asintomáticos en el período neonatal, por lo tanto la infección no es reconocida, diagnosticándose solo después de - desarrollar el primer signo o secuela. Por eso la importancia de tener presente este tipo de padecimiento tanto en la mujer embarazada como en el recién nacido, ya que un tratamiento --

adecuado en la toxoplasmosis congénita puede tener cierta acción, y una profilaxis bien aplicada puede reducir el riesgo de contaminación para brindar un mejor pronóstico y disminuir la frecuencia o severidad de las secuelas.

Describimos en nuestro trabajo el estudio de 30 recién nacidos con antecedentes o signología que orientara a una infección congénita.

Teniendo presente la importancia de la toxoplasmosis congénita agregamos una revisión sobre la frecuencia de la misma en otros países, el ciclo biológico del parásito, su epidemiología y sus manifestaciones clínicas, la técnica de laboratorio utilizada. De esa manera proporcionar información para poder hacer énfasis en la prevención, orientación, atención y educación de las madres como de los médicos, quienes somos el primer contacto del paciente y brindarles de esa forma una mejor calidad de vida.

GENERALIDADES

Historia:

1908 Es descubierto en el Instituto Pasteur de Túnez por Charles Nicolle y Manceaux en el roedor norteafricano *Ctenodactylus gondii*.

1909 Es llamado por su forma *Toxoplasma* (del griego *Toxon* = arco).

1923 Se demuestra la toxoplasmosis como enfermedad humana - por el Dr. Joseph Janku, en un niño de 11 meses con hidrocefalia y microftalmía encontrando quistes en la retina.

1928 Levaditi encuentra relación de toxoplasmosis con hidrocefalia congénita.

1937 Wolf, Cowen, Paige y Sablin demuestran que en el hombre la toxoplasmosis podía causar enfermedad congénita, comunican el caso de encefalitis congénita granulosa.

1940 Pinkerton y Weinman comunican un caso de enfermedad generalizada fetal por toxoplasmosis.

1941 Pinkerton y Henderson describen los casos de afección aguda febril exantemática en el adulto, el mismo año Sabin describe un caso de encefalitis en el niño.

1970 Se descubre que el toxoplasma puede tener una multiplicación sexuada en el epitelio intestinal de huésped específico, asimismo se conoce el ciclo biológico completo del parásito.

Ciclo Biológico y Parasitología:

I Biología del Toxoplasma . El toxoplasma es un protozoario

Género: Apicomplexa

Clase: Coccidias

Orden: Eimerina

Se han descrito 7 especies, solo el Toxoplasma gondii es responsable de la Toxoplasmosis . Existe bajo tres formas: la proliferativa o trofozoito, y dos formas de resistencia y diseminación, el quiste y el oocisto

A. El Trofozoito:

1. **Morfología:** Es un parásito celular obligatorio en forma de cuerno, presenta una parte anterior puntiaguda y una parte posterior redonda. Mide de 4 a 8 micras de longitud y de 2 a 4 micras de espesor. Se des_{pl}aza por contracciones miofibrilares. Su ultraestructura fué desc_{ri}ta por primera vez por Gustavson en 1954. Como todos los organismos del género de las apicomplexas posee una formación apical comprendiendo una compleja membrana superficial, un anillo polar, un microporo, un conolde de las microneas de los ooc_oncios.
2. **Estructura antigénica:** Muchos tipos de antígenos son distinguidos. Los antígenos membranosos en número de 4, con PM respectivamente de 43000, 35000, 27000 y 14000; tres tipos mayores de antígenos citoplásmicos aislados por Hughes de los exoantígenos secretados por el toxoplasma por difusión in vivo; los antígenos circulantes. Aparecen el primer día de la infección, se agregan a las proteínas y forman los complejos inmunes circulantes. Entre ellos un factor de penetración (pef) de tipo hialuronidasa parece modificar la membrana de la célula huésped.

3. Multiplicación: La reproducción asexual de los trofozoitos se realiza en las células epiteliales por esquizogonía. La multiplicación comienza con el agrandamiento de la célula y la división del aparato de Golgi. El huso se extiende en herradura, en los dos puntos aparecen las estructuras apicales de las dos células hijas, al mismo tiempo que se produce esta bipartición las membranas medianas internas envían una línea que se insinúa a nivel del istmo nuclear y va extendiéndose progresivamente una cierta cantidad de citoplasma alrededor de las estructuras de los husos hijos. La membrana externa no se forma hasta el momento de la salida de la célula madre. Está constituida por la membrana externa de esta última que se retoma a medida que se separan las células hijas. Los trofozoitos se multiplican así todos en un promedio de 4 a 6 hrs y forman las rosetas. La célula huésped estalla y libera los trofozoitos en el medio externo. Pasan los espacios y penetran rápidamente en otras células. La destrucción celular parece ser por lisis celular rápida más que por un fenómeno puramente mecánico. En ciertas especies, como la rata, la fase septicémica es mortal; en otras, después de una primera fase de diseminación las formas proliferativas desaparecen, entonces la aparición de los anticuerpos. La célula huésped resiste en lugar =

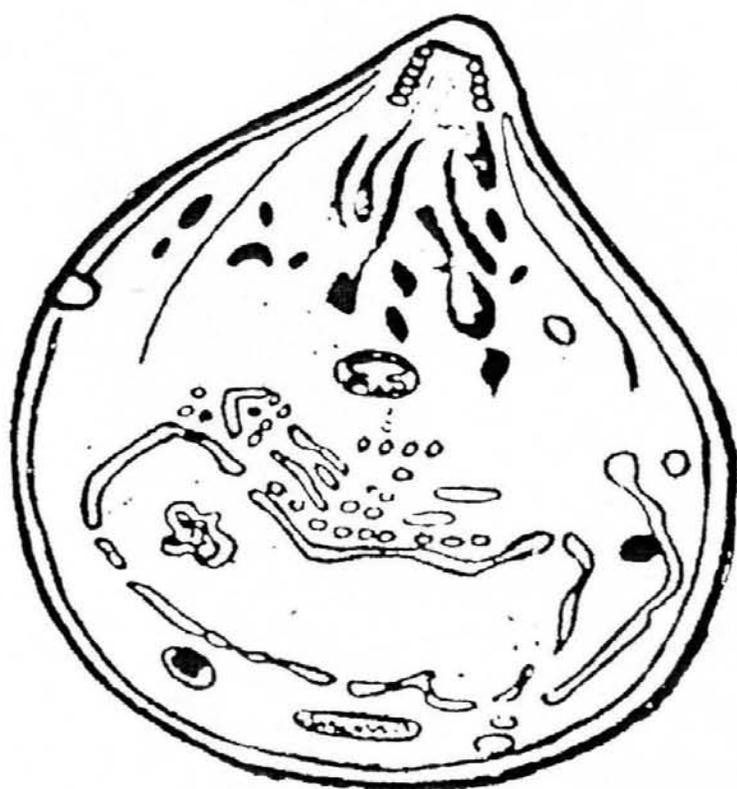
de ser liberadas en ciertos territorios privilegiados (tejido nervioso, pulmón y músculo), hay entonces formación de quistes, sobre los cuales los anticuerpos están sin acción.

B . Los Quistes:

Son Intracelulares. En el interior del trofozoito se multiplican por esquizogonia pero la multiplicación cesa, se aglomeran y se envuelven en una membrana elaborada por los mismos merozoítos. El parásito inactivo entonces es más lento hasta que vuelve a un huésped intermedio o definitivo o se ha reactivado en el mismo organismo. El quiste no provoca ninguna reacción de defensa. Contiene unos 3000 trofozoitos, mide de 15 a 100 micras. Su forma está condicionada por la naturaleza del tejido. Son rotos bajo la acción de la pepsina o de la tripsina. Los parásitos así liberados son viables en un medio conteniendo tripsina 2 hrs y 6 hrs en uno conteniendo pepsina. Esto explica su sobrevivencia en el estómago de las víctimas. Son destruidos por una temperatura superior a los 66 GC, por la desecación y por la congelación (18 a 24 hrs a 20 grados centígrados), sobreviven por el contrario 4 meses a 4 GC.

C. Oocistos:

La formación de los oocistos es el final del ciclo enteroepitelial, se desarrolla en el tubo digestivo del gato (y probablemente de otros mamíferos). Después de una primera fase de esquizogonia en las células epiteliales del ileon, tiene formación de microgametocito, elemento masculino, y macrogametocito, elemento femenino. Después de varias divisiones los microgametocitos forman 16 a 32 microgametocitos móviles que miden 3 micras de diámetro. Los macrogametocitos no se divide. Su diámetro es de 5 a 7 micras, vive en la célula epitelial bajo las microvellosidades y se vuelve un macrogameto. Después de la fecundación un microgameto liberado alcanza al macrogameto penetrando en otra célula. Resulta la formación de un oociste (12.5/11 micras). Será liberado 7 a 20 días después de la infestación en el medio exterior. Alrededor de 10 millones de oocistos son excretados por día durante dos semanas. La maduración del oociste no tiene lugar jamás en el intestino del gato, demanda de las condiciones siguientes de oxígeno y humedad. Se efectúa en 2 días a 24 GC, no puede tener esporulación a una temperatura mayor de 40 GC o menor de 37 GC. En el interior del oociste se forman entonces dos esporoblastos, cada uno se envuelve en una pared, volviéndose un esporozoito elíptico, que a su vez se divide en 4 esporozoitos.



ULTRAESTRUCTURA DEL TOXOPLASMA



VISTA MICROSCOPICA

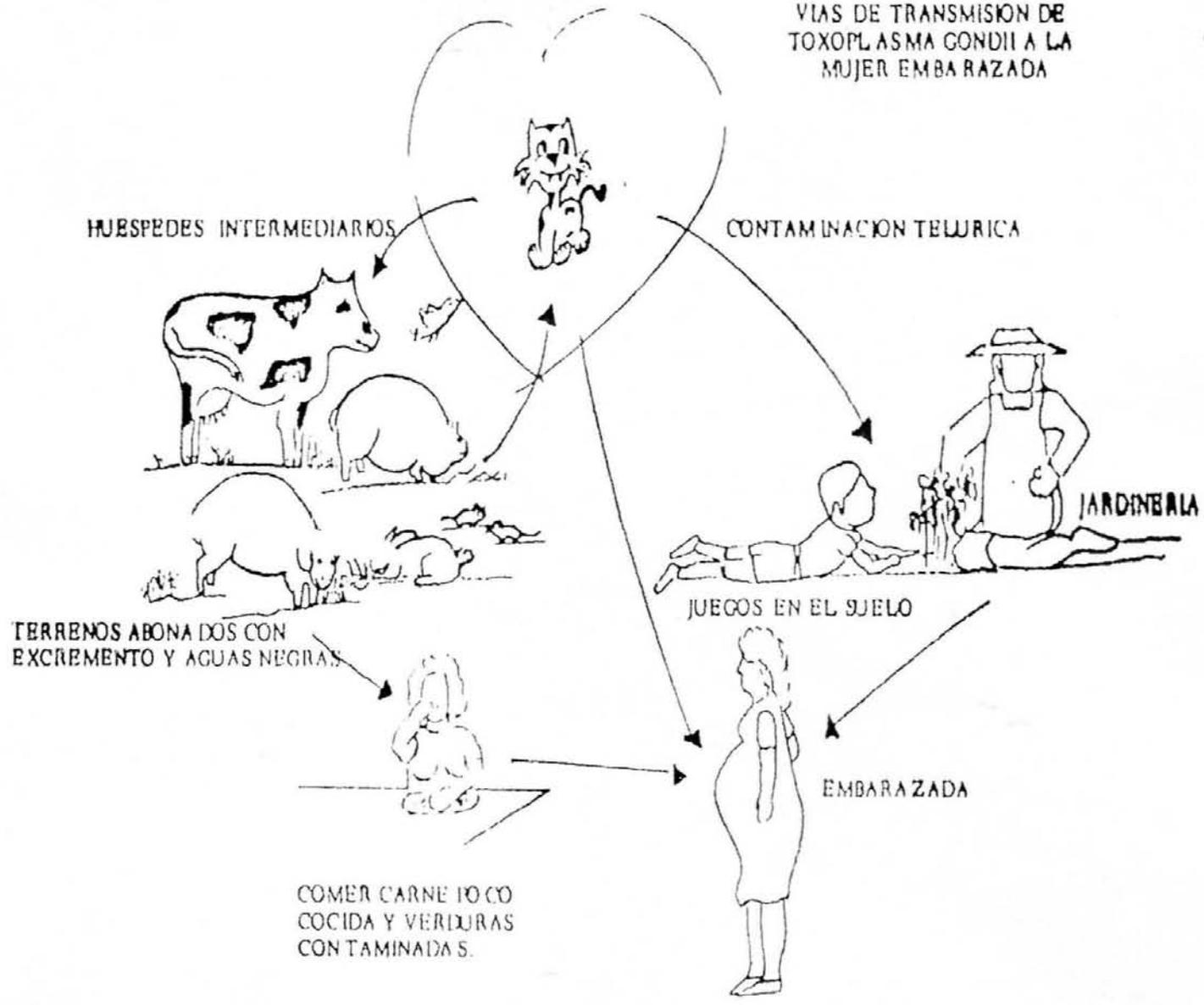
Tiene entonces en cada oociste madre esporozoitos presentando al microscopio electrónico la misma estructura de las formas vegetativas. El oociste esporulado es muy resistente en el medio exterior. Conserva mucho tiempo su poder infestante (un año en medio acuoso y 30 a 33 días en medio seco) según el grado de humedad atmosférica. Asegura entonces la contaminación telúrica de los vertebrados.

II. CICLO:

El ciclo del toxoplasma evoluciona en dos fases. Una fase conocida después de los trabajos de Work y Hutchinson (1969) se desarrolla en el intestino del gato: huésped definitivo. Una fase proliferativa en los huéspedes intermedios. El gato ingiere los quistes contenidos en los tejidos de los mamíferos o pájaros de los que se alimenta. Los toxoplasmas liberados de su cáscara por los jugos digestivos, penetran en la célula del tejido intestinal y tiene lugar formación de oocistes que son liberados al medio exterior. Después de haber sufrido una maduración son ingeridos por numerosos vertebrados, se trate o no de un gato, el mismo fenómeno se reproduce en los otros vertebrados.

Se vuelve un huésped Intermediario. En este último ocurre una fase en las células del sistema reticuloendotelial, tiene diseminación por vía sanguínea o linfática a todas las vísceras. Ocurre entonces la aparición de los anticuerpos para la destrucción de los trofozoitos y la formación de quistes, particularmente en cerebro y músculos. Estos persisten toda la vida del huésped sin ningún síntoma, en estado de larva. A veces, bajo influencia de ciertos mecanismos, por ejemplo un déficit espontáneo o provocado de la respuesta inmunitaria, estos quistes se rompen en el enfermo, evolucionando. El toxoplasma no se presenta específicamente cara a cara a su huésped Intermediario, tocando sin duda a casi todos los animales de sangre caliente. Puede en los roedores manifestarse bajo la forma de epizootias mortales. Los animales fuente de contaminación para el hombre y más frecuentemente contaminados son los herbívoros, principalmente los que comen a ras del suelo. El hombre, aparte de la forma transplacentaria puede ser contaminado en dos formas: la más frecuente por ingestión de carne mal cocida, conteniendo los quistes, esta forma representa 60% de la Inmunidad adquirida. Más raramente a partir de los oocistos depositados por el gato infectado, es la forma de transmisión telúrica, asociada con el con-

VIAS DE TRANSMISION DE TOXOPLASMA CONDII A LA MUJER EMBAZAZADA



el consumo de verduras crudas sucias de tierra, que explica la contaminación de los vegetarianos. Más raramente puede estar asociada con la jardinería la ingestión de quistes u oocistos, de cualquier modo, el desarrollo del fenómeno fisiopatológico es el mismo.

III. EVOLUCION DE LOS ANTICUERPOS:

La Inmunidad celular juega un papel mayor entre los mecanismos de defensa de los organismos contra el toxoplasma. Aparece entre una y tres semanas después de la infestación y es enseguida ocupada por los toxoplasmas que salen de los quistes. Los anticuerpos circulantes juegan un papel menos importante pero son un testigo más precoz de la infestación, puesto que son descubiertos desde la primera semana después de la contaminación. Los resultados son obtenidos en general por el reporte de un suero en unidades internacionales del sistema de pesos y medidas (UI/ml). Un buen conocimiento de la cinética de evolución de los anticuerpos es necesario para interpretar correctamente una serología de toxoplasmosis.

.. Un período de latencia de alrededor de una semana sigue a la infestación, entonces aparecen los primeros anticuerpos de la clase =

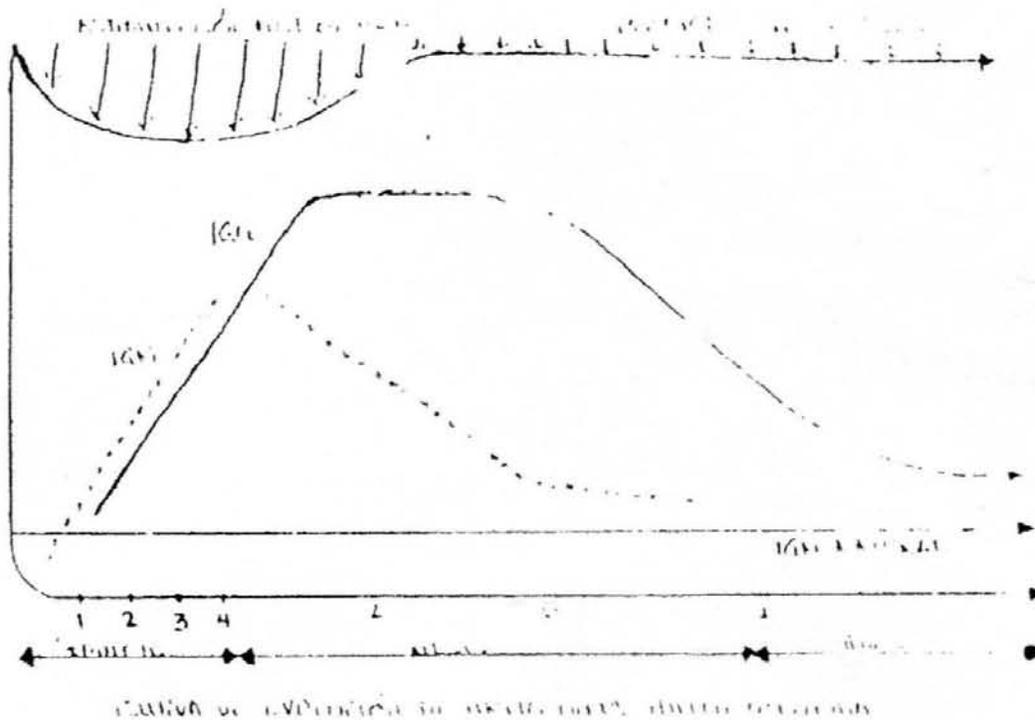
IgM (19S). Los IgM van aumentando para llegar a su tasa mínima dos a tres semanas después de la infestación. La duración de su presencia es generalmente de 3 a 4 meses a un año pero pueden no persistir más de dos semanas y es por eso que no son siempre encontrados. 10-20% de las infestaciones recientes no presentan jamás IgM. En conclusión práctica, solo dos sueros con tres semanas de intervalo que muestren un aumento neto de la IgM son significativas de una infección en curso. Los IgM no son descubiertos más que en el 14avo. día después de la infestación, aumentando lentamente, después rápidamente a partir de la segunda semana siguiente a su aparición, para conducir a un máximo a los 2 a 3 meses, logra entonces una meseta situándose entre 300 y 3000 UI/ml. Es de duración y de intensidad variables y puede persistir hasta una tasa residual de 5 a 200 UI/ml cuando menos un año después o toda la vida. En fase de infección aguda, es decir, 3 a 4 meses después del principio, describen una disminución de la tasa de las fracciones C3 y C4 del complemento, así como en ciertos casos la IgE, aquellos que son encontrados en la fase crónica.

EPIDEMIOLOGIA:

El *Toxoplasma gondii* puede aparecer en cualquier mamífero y algunos pájaros. El parásito tiene una distribución mundial y probablemente sea una de las infecciones más comunes en el hombre. Con la edad hay un incremento de positividad de anticuerpos neutralizantes y no parece haber relación con el sexo. Existe predominancia geográfica en zonas cálidas aumentando la incidencia (regiones costeras y tropicales) más que en las regiones frías. En la región cálida seca es menor la cifra que en las cálidas húmedas, no se relaciona con la ocupación pero se ha visto gran incidencia en vegetarianos (23). Poca es la atención que se le ha dado a los animales domésticos como transmisores de la enfermedad, el gato es esencial en la transmisión del toxoplasma, ya que es el huésped definitivo de la forma oocística, que es la más infectante del parásito, además, forma parte de los tres principales reservorios de la cadena de transmisión, al igual que la tierra y el huésped intermedio (11). La prevalencia de la toxoplasmosis adquirida es alta en diferentes regiones del mundo, el 10% a los 15 años y del 85 al 90% de los adultos poseen anticuerpos en la región de París (18). En niños de 15 años Frenkel y Ruiz encontraron evidencia de toxoplasmosis en 51%, elevándose al 77% en

aquellos que habían tenido contacto con gatos. En países de Centroamérica encontraron similar prevalencia de la infección Warton y Remington. Es to sugiere que el humano se ve infectado de tierras contaminadas con heces de gato y se extiende por contacto directo con las fauces del gato, también por la defecación en partes sólidas como el piso, ya que el oocisto puede permanecer infectante por 24 a 98 días. Se han determinado diferentes porcentajes de acuerdo a los estudios realizados en diferentes países, de los huéspedes intermediarios infectados Frenkel y Ruiz encontraron 3.5% en ratones, 12.5% en ratas, 16% en gorriones (11), en Francia el 75% de las ovejas, 28% de cerdos y 8% de toros (19). En la población general en U. S. A. variables de 24 a 35%, Honduras 81%, Tahitianos 70% (23), París 83%, Africa del Norte 70%, Africa Negra 51%, Yugoslavia 46%, Asia 25% (18). La prevalencia en mujeres embarazadas es variable, la toxoplasmosis congénita no puede intervenir solo en la madre que ha sido infectada durante el embarazo, por eso es importante precisar el estado serológico de la mujer embarazada, las mujeres desprovistas de anticuerpos al comienzo del embarazo corren el riesgo de infectarse y de contaminar a sus fetos. El riesgo es de 4.5% para un embarazo de 9 meses. La frecuencia de la toxoplasmosis adquirida es de 7 x 1000 para las embarazadas y la frecuencia de toxoplasmosis congénita es de 3 x 1000 nacimientos en Francia (18).

Una medida para prevenir la infección congénita, ya que usualmente ocurre en mujeres que no son inmunes y pueden infectarse en los tres primeros meses, podrá hacerse determinando anticuerpos toxoplasma muy tempranamente en el embarazo, aquellas que no tengan anticuerpos deberán evitar contacto con gatos (11). La parasitemia se acompaña de un buen desarrollo inmunitario frente a las reinfecciones, el toxoplasma ha sido aislado también en asintomáticos en el curso de una infección crónica (23).



MATERIAL Y METODOS.

Durante los meses de enero a octubre de 1984 en el Hospital General Lic. Adolfo Mateos del I.S.S.S.T.E. se efectuó la determinación sérica de anticuerpos contra toxoplasma por el método de hemaglutinación en 30 recién nacidos.

La selección de las muestras para incluirlas en el estudio de berfa de tener algunas de las siguientes características:

I. Antecedentes maternos:

- a) Toxoplasmosis materna adquirida.
- b) Abortos, óbitos o prematuros.
- c) Infecciones agudas durante el embarazo.
- d) Productos anteriores con malformaciones o infecciones.

II. Recién nacido con:

- a) Malformaciones congénitas.
- b) Manifestaciones clínicas (sig nología) que orienten a una infección cong énta.
 - 1. Hepatoesplenomegalia.

2. Hidrocefalia o Microcefalia.
3. Ictericia
4. Coriorretinitis o lesiones oculares.
5. Calcificaciones cerebrales.
6. Otros (hoja de concentración de datos).

METODO:

1. Preparación de los reactivos: Reconstruir el reactivo IIIA de toxo plasma y del reactivo control, cada uno en 1 ml de agua destilada y diluido en solución buffer a pH 8,1. El reactivo puede ser usado después de la reconstitución por un período de cerca de 12 hrs a +2 a +8 GC. Mezclar bien antes de cada prueba.

Reconstituir las células de absorción en 0.5 ml de agua destilada.

Reconstituir los sueros control de toxoplasma positivo y negativo en 0.5 ml de agua destilada cada uno.

2. Procedimiento: La prueba de Collognost de hemaglutinación de toxo plasma es realizada en una placa de microtitulación, y es conveniente que ambas pruebas, una prueba de muestra y una de cuantificación sean realizadas para determinar los títulos de anticuerpos. Para examinar suero de altas concentraciones es recomendable hacer la prueba con el método 3. Las pruebas control deberán realizarse simultáneamente. Los títulos citados se refieren a un total de volumen.

Los métodos 1, 2 y 3 pueden también ser utilizados en unidades de volumen de $5\mu\text{l}$ usando adecuadas pipetas y microtituladores. En este caso, un paso (1:3, 2:3, 3:4, respectivamente puede ser conservado.

Método 1. Prueba de muestreo:

- 1.1. Usando una pipeta de $25\mu\text{l}$. llevar $75\mu\text{l}$ de solución buffer pH 8.1 al pozo 1, y $25\mu\text{l}$ a cada uno de los pozos 4 a 6.
- 1.2 Pipetear $25\mu\text{l}$ del suero del paciente en el pozo 1, mezclar, entonces transferir $25\mu\text{l}$ a cada uno de los pozos 2, 3 y 4 usando una pipeta pistón. Mezclar el contenido del pozo 4, transferir $25\mu\text{l}$ al pozo 5, mezclar, y transferir $25\mu\text{l}$ al pozo 6, mezclar y descartar $25\mu\text{l}$.
- 1.3 Llenar los pozos 4 a 6 con $25\mu\text{l}$ cada uno de solución buffer pH 8.1.
- 1.4 Sacudir el reactivo control y pipetear $50\mu\text{l}$ en el pozo 2.
- 1.5 Agitar el reactivo IIIA y pipetear $50\mu\text{l}$ en cada uno de los pozos 3 a 6.
- 1.6. Agitar las platinas manualmente o con un microagitador.
- 1.7 Cubrir las platinas (con un vaso de vidrio o plástico) y permitir entonces reposar 2 a 3 hrs a temperatura ambiente, en un lugar libre de vibración y proteger contra la luz solar y el calor.

Método 2. Prueba cuantitativa.

- 2.1 Pipetar $75\mu\text{l}$ de solución buffer pH 8.1 en el pozo 1 y $25\mu\text{l}$ en cada uno de los pozos 4 a 12.
- 2.2 Pipetear $25\mu\text{l}$ fr_o suero del paciente en el pozo 1, mezclar y transferir $25\mu\text{l}$ a cada uno de los pozos 3 y 4, usando una pipeta pistón, mezclar el contenido del pozo 4 y transferir $25\mu\text{l}$ al pozo 5, mezclar y continuar la dilución de esta manera hasta incluir el pozo 12. Descartar $25\mu\text{l}$ del pozo 12.
- 2.3 Llenar los pozos 2 a 12 con $25\mu\text{l}$ de solución buffer cada uno.
- 2.4 Agitar el reactivo control y pipetear $50\mu\text{l}$ en el pozo 2.
- 2.5. Agitar el reactivo IHA y pipetear $50\mu\text{l}$ en cada uno de los pozos 3 a 12.
- 2.6 Continuar como se describe en 1.6 y 1.7.

Método 3. Prueba cuantitativa para examinar muestras de altas concentraciones.

- 3.1 Llenar con $25\mu\text{l}$ de solución buffer cada uno de los pozos 3 a 12.
- 3.2 Pipetear $50\mu\text{l}$ del suero absorbido del paciente en cada uno de los pozos 1 y 2.
- 3.3 Pipetear $25\mu\text{l}$ del suero absorbido del paciente en los pozos 3 y 4, mezclar el pozo 4, transferir $25\mu\text{l}$ al pozo 5, mezclar allí y continuar la dilución de esta manera hasta incluir el pozo 12. Descartar $25\mu\text{l}$ del pozo 12.
- 3.4 Llenar cada uno de los pozos 4 a 12 con $25\mu\text{l}$ de solución buffer.
- 3.5 Agitar el reactivo control y pipetear $50\mu\text{l}$ en el pozo 1.
- 3.6 Agitar el reactivo IIIA y pipetear $50\mu\text{l}$ en cada uno de los pozos 2 a 12.
- 3.7 Continuar como se describe en 1.6 y 1.7.

Prueba control:

En cada serie de exámenes dos hileras de los microtituladores se llenan con los siguientes reactores en orden de checar la reacción.

Hilera A:

4.1 Use suero de control de toxoplasma diluido, dos hileras en las placas microtituladoras son llenados con los siguientes controles en orden a llenar la reacción.

Hilera B:

4.2 Usando pipeta de $25\mu\text{l}$ llenar $75\mu\text{l}$ de solución buffer pH 8.1 en el pozo 1 y $50\mu\text{l}$ en cada uno de los pozos 4 y 5.

4.3 Pipetear $25\mu\text{l}$ del suero control de toxoplasma negativo, en el pozo 1 mezclar y con una pipeta platón transferir $25\mu\text{l}$ a cada uno de los pozos 2 y 3.

4.4 Llenar los pozos 2 y 3 con solución buffer.

4.5 Agitar el reactivo control y pipetear $50\mu\text{l}$ en cada uno de los pozos 2 y 4.

4.6 Agitar el reactivo IIIA toxoplasma y pipetear $50\mu\text{l}$ en cada uno de los pozos 3 y 5.

4.7 Continuar como se describe en 1.6 y 1.7.

LECTURA Y EVALUACION DE LOS RESULTADOS:

Para leer los resultados cuidadosamente colocar las plateas en un instrumento de visualización adecuado para evaluar la sedimentación por medio de un espejo. Es necesario que el resultado pueda leerse también desde arriba, contra un contraste blanco y negro.

| | |
|---|-----------|
| AGLUTINACION UNIFORMEMENTE DISTRIBUIDA EN BOTON Y OCASIONALMENTE EN COLLAR | POSITIVO. |
| AGLUTINACION CUBRIENDO SOLO PARTE DEL FONDO | POSITIVO. |
| ANILLO CLARO FORMADO PERO SIN AGLUTINACION | POSITIVO. |
| PRONUNCIADA FORMACION DE UN ANILLO CON PERIFERIA CLARA O PEQUEÑO ANILLO ROJO SIN AGLUTINACION | NEGATIVO. |

Si la prueba cualitativa es positiva, las determinaciones cuantitativas (método 2) deberán subsecuentemente ser realizadas.

La aglutinación ocurrirá en el pozo 2 (o bien en el 1 si el método 3 es usado) cuando el reactivo control es añadido. la absorción debe ser realizada, y la prueba de absorción del suero una vez más. En la prueba cuantitativa pipetear solo 50 μ l de la solución buffer pH 8.1 en el pozo 1, pero 50 μ l del suero absorbido, en orden a compensar la dilución resultado de la absorción.

La evaluación también puede ser realizada en las dos series de placas usando reactivo de toxoplasma y reactivo control. Si la titulación de las series con el reactivo de toxoplasma es al menos dos veces más alta que el de las series con reactivo control, el resultado puede ser evaluado como positivo.

Si la prueba (método 3) es realizada en altas concentraciones (del 1:4) para examinar el suero del niño recién nacido es siempre necesario realizar absorción, usando las células de absorción de Collognost toxoplasmosis, en orden a quitar la aglutinación no específica.

Absorción de aglutininas no específicas :

Mezclar: 200 μ l de suero del paciente con 50 μ l de células de absorción y dejarlo 30 minutos a la temperatura ambiente (+15 a +25 GC) agitar dos a tres veces durante este periodo.

Añadir: 150 μ l de solución buffer pH 8.1 y centrifugar 2 min a 2000 rpm

Pipetear: 50 μ l del suero diluido 1:2 en el pozo 1 y continuar de acuerdo al método 2 ó 3.

Descartar el sedimento.

Significado diagnóstico:

Reacciones positivas a una dilución de 1:64 tienen significado diagnóstico. Indican una infección antigua por toxoplasmosis o el estado temprano de una infección. Si una infección reciente es sospechada un diagnóstico serológico definitivo puede ser obtenido por demostración de altos títulos. Para este propósito la prueba es repetida después de 2 a 3 semanas. Si el título se eleva dos estados o más indica infección aguda.

Bajo ciertas condiciones la prueba de hemaglutinación no detectará la infección durante los estados muy tempranos o en niños menores de 1 año de edad. En tales casos, si la prueba es negativa pero la sospecha de toxoplasmosis continúa, una futura determinación será realizada usando la prueba de IF de toxoplasma o la prueba IgM IF de toxoplasma.

Los títulos encontrados en la prueba de hemaglutinación positiva son congruentes con los títulos obtenidos por medio de la prueba de inmunofluorescencia indirecta, con excepción de valores muy altos en la prueba de Sabin Feldman.

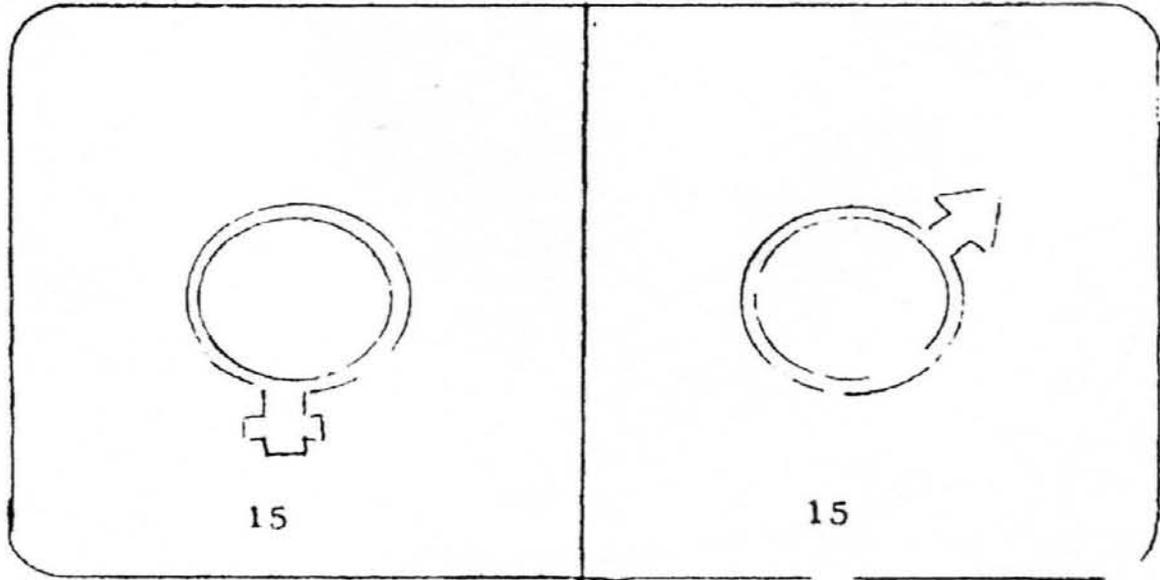
RESULTADOS:

Durante este estudio prospectivo realizado en los meses de enero a octubre de 1984, se estudiaron 30 recién nacidos que cumplían algunas de las variables necesarias para incluirlos en el estudio, de estos niños - recién nacidos 15 eran del sexo femenino y 15 del sexo masculino. Las manifestaciones clínicas y sus antecedentes se describen en la tabla No. 1.

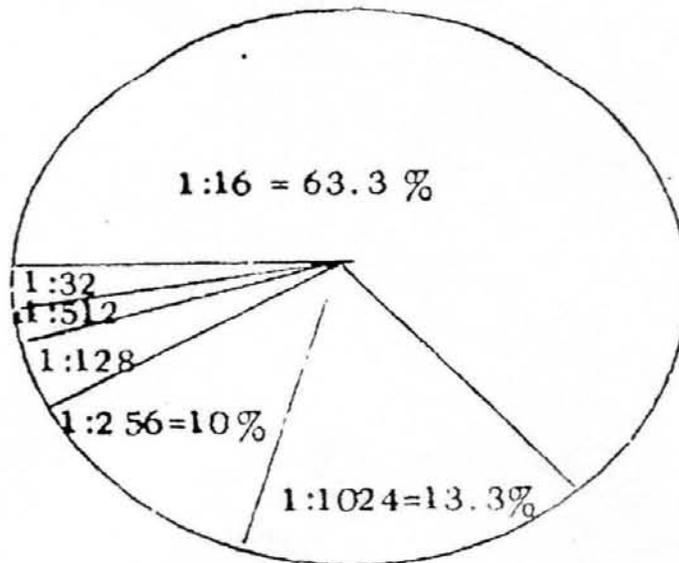
Tabla No. 1. SIGNOS Y ANTECEDENTES PRESENTADOS POR 20 R.N.

| MANIFESTACIONES CLINICAS | No. de PACIENTES |
|---------------------------------|------------------|
| ANTECEDENTES DE ABORTO Y OBITOS | 6 |
| SINDROME ICTERICO MIXTO | 6 |
| HIDROCEFALIA | 5 |
| HEPATOESPLENOMEGALIA | 5 |
| INFECCIONES DURANTE EL EMBARAZO | 4 |
| MICROCEFALIA | 3 |
| ANTECEDENTES DE TOXOPLASMOSIS | 3 |
| CATARATAS CONGENITAS | 2 |
| SINDROME CONVULSIVO | 2 |

RECIEN NACIDOS



DETERMINACION SEROLOGICA

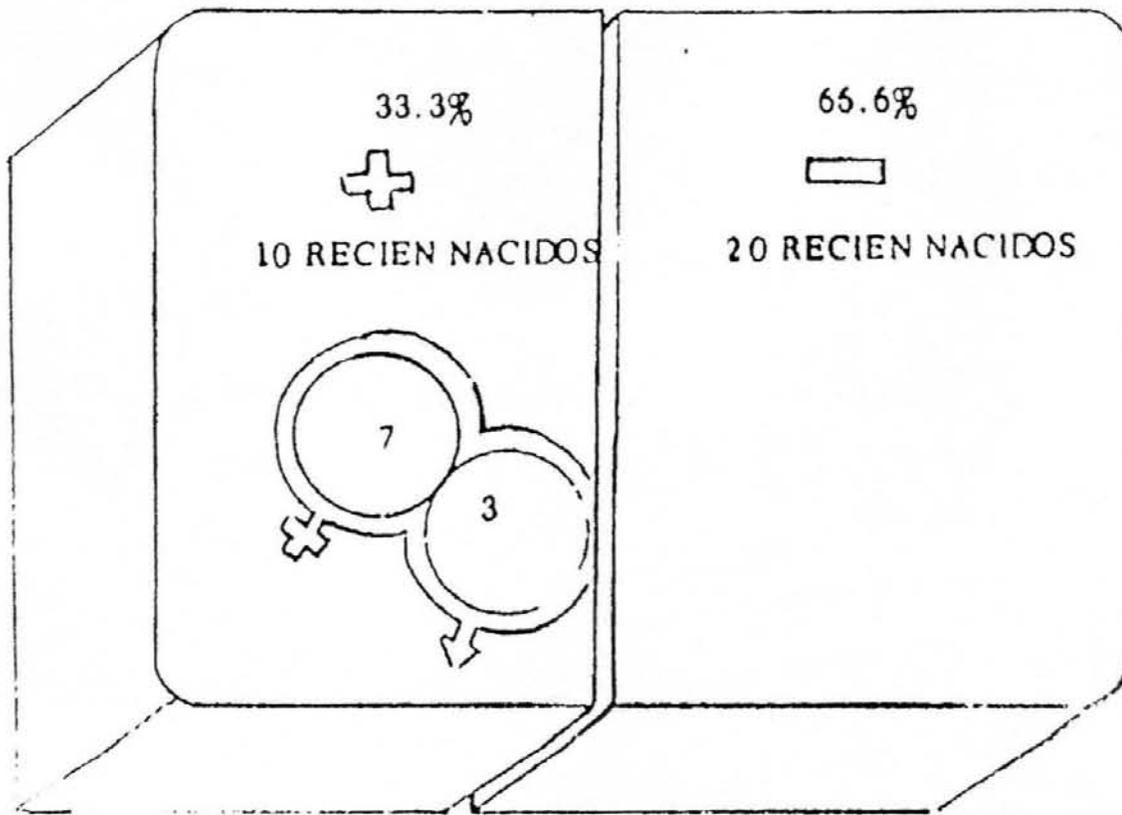


A todos se les efectuó determinación sanguínea por la técnica de he maglutinación pasiva para anticuerpos Toxoplasma gondii, reportándose las siguientes titulaciones:

19 recién nacidos (que corresponden al 66.3%) con títulos de 1:16 y un recién nacido con título de 1:32, resultados que son considerados como negativos, ya que la titulación mayor de 1:64 por esta prueba se toma como base para mostrar infección antigua o el inicio de una infección aguda, por lo que la prueba tendría que repetirse a las 2 ó 3 semanas para ver el comportamiento de los títulos de anticuerpos, los cuales si se elevaran dos o más estados indicarían infección aguda. Lo que indica que el 66.6% de la muestra estudiada fue negativa. Se encontraron altas titulaciones en 10 recién nacidos (33.3%), que orientaron a considerar en éstos una infección congénita, con las siguientes titulaciones:

| | |
|--------|--------------------------|
| 1:128 | 2 recién nacidos (6.6%) |
| 1:256 | 3 recién nacidos (10%) |
| 1:512 | 1 recién nacido (3.3%) |
| 1:1024 | 4 recién nacidos (13.3%) |

De quienes son 7 recién nacidos femeninos y 3 recién nacidos masculinos.



Aplicación estadística del manejo de dos variables (X_1 y X_2) en una población determinada (P) para encontrar una muestra representativa:

$$M = \frac{X_1}{P} + \frac{X_2}{P} \quad \begin{array}{l} X_1 = 20 \text{ Negativas.} \\ X_2 = 10 \text{ Positivas.} \end{array} \quad P = 30 \text{ Recién Nacidos.}$$

$$M = \frac{20}{30} + \frac{10}{30}$$

$$M = 6.6 + 3.3 = 9.9 \rightarrow 30 = 33\%$$

RECIEN NACIDOS POSITIVOS = 10 = 33.3%.

DISCUSION:

La toxoplasmosis congenita es uno de los tres síndrome clínicos, junto a la adquirida y la ocular, en que puede manifestarse la enfermedad. Constituye un complejo sindromático al igual que otras infecciones congénitas clasificadas dentro del síndrome TORCH.

Se clasifica en tres categorías clínicas de acuerdo a su forma de presentación: Multivisceral, Afección al SNC. y ocular (18); o en forma severa, incompleta o monosintomática y subclínica o asintomática (19). Es frecuentemente el resultado de una infección asintomática durante el embarazo por este parásito, que puede provocar abortos, prematuridad, bajo peso al nacer y óbitos (23). En nuestro estudio, en la nuestra tomada había antecedentes de toxoplasmosis sin hacer referencia a la fecha aproximada de contaminación. La incidencia en embarazadas varía según diferentes autores y regiones, entre 7 y 12.5%, este riesgo es de 45 x 1000 para mujeres que al comienzo del embarazo no estaban inmunizadas. La importancia de la detección de la infección por Toxoplasma gondii está ligada a la gravedad de la toxoplasmosis congénita al principio del embarazo y a la eficacia del tratamiento antibiótico por otro lado, ya que se observa que del 23 al 25% hay transmisión al feto en las mujeres tratadas, contra 50 a 60% en las no tratadas (18,19). Es importante la fecha de la contaminación materna en el curso del embarazo, ya que la transmisión resulta de la

localización y proliferación del parásito en la placenta(19), ya que es alta y más frecuente cuando la contaminación materna ha sido tardía, ya que la placenta juega un papel importante y el parásito voluminoso no puede atravesarla a menos que exista una lesión. La placenta se contamina cuando la infección materna se efectúa, pero el paso del parásito a la circulación fetal no es obligatorio ni forzosamente inmediato cuando sobreviene la infección, al inicio del embarazo, cuando la placenta es de tipo trofoblástico, es un obstáculo para el paso del parásito, siendo más fácil que la atraviese al final del embarazo. Esta hipótesis permite explicar varios aspectos de la toxoplasmosis congénita; el paso precoz entraña una fetopatía, ya que la enfermedad evoluciona durante el embarazo, y una transmisión retardada puede iniciar una infección subclínica, el paso al final del embarazo, durante el parto en el curso del desprendimiento placentario es una eventualidad rara entrando una toxoplasmosis neonatal, su frecuencia es de 2% (18). El feto es atacado el 17% en el primer trimestre, 25% en el segundo trimestre y 65% en el tercer trimestre, pero la enfermedad fetal es más severa cuando la contaminación materna es más precoz (5, 18). Las formas graves o severas se presentan en un 7 a 10% y se observan en su gran mayoría cuando la infección ocurrió durante el primer trimestre. Desmonts ha encontrado 41% en el primer trimestre, 18% en el segundo trimestre y 0% en el tercero (19). Un 72 a 80% *

son subclínicas o asintomáticas y del 10 al 15% son benignas o monosintomáticas (4, 5, 18, 19).

Las manifestaciones clínicas son variables y pueden confundirse comúnmente con otras enfermedades del recién nacido: frecuentemente es asintomática, pero la forma más grave de presentación se asocia con fiebre, hidrocefalia, que puede presentarse 3 a 7 meses después en caso de ser asintomático al nacimiento (6, 7, 19), microcefalia y otras alteraciones del SNC (6), hepatoesplenomegalia, síndrome icterico persistente, convulsiones, coriorretinitis (generalmente bilateral, en un 85% se desarrolla años más tarde (5), calcificaciones intracraneales (que pueden no manifestarse en el recién nacido, pero se van revelando a medida que las sales calcicas se depositan en el tejido periventricular necrotico, en promedio a los 5 meses), se presenta también líquido cefalorraquídeo anormal (xantocrómico y pleocitosis mononuclear, con aumento de las proteínas), la afección del SNC es silenciosa (4, 5, 18, 19, 23); pueden presentar también trombocitopenia y púrpura (19) – Nuestro grupo presenta las siguientes manifestaciones clínicas, predominando síndrome icterico (6 RN), hidrocefalia (5 RN), hepatoesplenomegalia (5 RN), Microcefalia (3 RN), cataratas y convulsiones (2 RN).

Se desconoce la incidencia de toxoplasmosis congénita en México, aunque =

existe un reporte de Roch y Varela de 1.83 x 1000 nacidos vivos, se revela que no son necesariamente representativos de todo el país y se consideran demasiado bajos (23), otros países como Francia 2 a 4 x 1000 nacidos vivos, en USA 0.25 x 1000 nacidos vivos, Alemania 5 x 1000 nacidos vivos y Austria 5 a 7 x 1000 nacidos vivos (18, 19, 23).

Los síntomas pueden presentarse más tarde, diagnosticándose la toxoplasmosis cuando se manifiesta el primero, ya que al nacimiento la mayoría son asintomáticos (enfermedades subclínicas), presentando principalmente problemas oculares. Un estudio de seguimiento de 24 pacientes mostró que desarrollaron como primera manifestación clínica 85% coriorretinitis, 23% de éstos ceguera unilateral y 27 % bilateral, estrabismo, así como daño al SNC y retraso psicomotor importante, con I.Q. bajo, epilepsia, sordera (5, 23). — Por lo que es importante y necesario hacer seguimiento de los recién nacidos vivos de este estudio para valorar su evolución a largo plazo.

Otros estudios prospectivos de la incidencia de toxoplasmosis congénita realizados por Desmonts y Couvreur reportan 33% de 109 niños examinados. No existe método para determinar el pronóstico de la infección del recién nacido asintomático, pero hay publicaciones de los efectos mutilantes de la infección cuando es grave o se manifiesta al nacimiento (23). Eichenwald de 150 niños con toxoplasmosis congénita demostró que la tercera parte habían

habían mostrado signos de una infección aguda con hepatoesplenomegalia, ictericia, coriorretinitis y anomalías del LCR como hallazgos más destacables; la triada clásica de hidrocefalia, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales intracraneales se demuestra en una pequeña parte de los pacientes a los cinco años. La mortalidad media fue de 12%, el 90% de los supervivientes con retraso mental, de los cuales el 75% desarrolló convulsiones, espasticidad y parálisis y el 50% disminución de la agudeza visual, todos con manifestaciones del SNC o neurológicas antes de los dos meses o el primer año de vida (23). En un estudio a largo plazo Thalhammer de la Universidad de Viena estudió 1332 niños con daño cerebral congénito que no pudiera ser ocasionado por una enfermedad encefálica postnatal, en niños con defectos cerebrales de todos tipos encontró la prevalencia de infección toxoplásmica de 17%, la incidencia era mayor en aquellos que presentaban epilepsia o retraso psicomotor que en aquellos con hidrocefalia, microcefalia y parálisis cerebral (23), otro estudio también muestra como responsable de malformaciones del sistema nervioso central al toxoplasma (6,7).

La variabilidad de las manifestaciones clínicas puede ser el resultado de la diferencia en el momento de la infección y por lo tanto de su duración, así como de la cantidad de organismos infectantes. La cantidad y efectividad de ==

anticuerpos maternos que se transmiten al feto a través de la placenta y de los producidos por él mismo pueden desempeñar un papel importante en la protección contra la infección del parásito, que podría explicar la ausencia de toxoplasmosis congénita en niños cuyas madres tuvieron la infección aguda durante el embarazo (Frenkel y Friedlander, 23). Otros autores para explicar la gravedad eventual de la fetopatía refieren que la resistencia del huésped está ligada mucho más a la inmunidad celular que a los anticuerpos circulantes, durante el plazo entre la infección materna y la transmisión placentaria el feto recibe IgG específicos anti-toxoplasma, que no lo protegen pero que lo inducen a un estado de tolerancia frente al parásito, lo que retrasa el momento en el cual se inmunizará. El período agudo en el cual los trofozoitos se multiplican es prolongado, dando por resultado la formación de un número considerable de quistes que constituyen el potencial de las lesiones evolutivas tardías, mientras el niño habrá desarrollado su inmunidad y podrá reconocer el antígeno toxoplasma, poniendo en juego una respuesta de sensibilidad retardada.

La toxoplasmosis puede causar malformaciones fetales, lo cual ha sido discutido. Thalhammer observó 4 de 326 casos, lo que indica que no puede ser la causa, ya que el promedio es mínimo. Otros en Alemania de 144 sólo encontraron 2 con anticuerpos toxoplasma. Hay reportes de URSS y Checoslovaquia de que el toxoplasma es causa de malformaciones fetales, lo cual aún está en discusión y en espera de su comprobación.

Este trabajo prospectivo indica una incidencia alta en este tipo de muestra (33.3%), tomando las dos variables que se manejaron es representativa, aunque faltó evaluar otras variables que ayudarían en el estudio, como falta de grupo control por causas técnico-económicas, estudio de líquido cefalorraquídeo, estudio de fondo de ojo y radiografías de craneo. Pero nos da una idea de la alta prevalencia de esta patología para tomarla en cuenta siempre, estudiar y hacer determinaciones sanguíneas de anticuerpo toxoplasma en recién nacidos con antecedentes y/o signología de la referida en este trabajo.

CONCLUSIONES:

La toxoplasmosis congénita tiene una incidencia variable en diferentes países, se desconoce la que existe en México, pero bien podría pensarse que en nuestro país es un problema de salud, debido principalmente a la falta de educación sobre la salud en la población y a la infraestructura sanitaria deficiente. Los efectos que puede producir en el feto o las lesiones tardías que pueden manifestarse en la Toxoplasmosis Congénita podrían evitarse o atenuarse con métodos preventivos o diagnósticos y tratamientos oportunos.

Una medida preventiva sería distinguir las mujeres inmunizadas de aquellas que no lo son antes del embarazo (en Francia y otros países europeos es obligatorio en el examen prenupcial hacer determinación de anticuerpos toxoplasma), y toda mujer con títulos positivos antes del embarazo será considerada como inmunizada y toda vigilancia subsecuente sería innecesaria; la mujer no inmunizada deberá vigilarse serológicamente durante el embarazo, sin olvidar el día del parto, y darle recomendaciones higiénico-dietéticas como: no comer carne cruda o sangrante, principalmente de borrego, evitar contaminación de origen telúrico lavando las frutas y legumbres, no manipular alimentos con manos sucias de tierra y evitar contacto con gatos,

con lo que se disminuye el riesgo de contaminación. En caso de encontrar durante el embarazo anticuerpos toxoplasma positivos, pero que no tienen IgM y la determinación de IgG es débil o moderada (menor de 200 UI/ml), el caso será considerado como el de una infección antigua; si por el contrario, los IgG son elevados (mayores de 300 UI/ml), no significa siempre -- que la infección sea reciente, siendo necesario hacer nuevas determinaciones en dos o tres semanas después, si los IgM se tornan positivos entonces se trata de una infección reciente. Si los IgG permanecen estables durante la segunda determinación se justifica que se de tratamiento si no se había -- dado previamente, si las determinaciones tienen un curso ascendente son -- indicativas de una infección reciente, menor de dos meses de evolución, en -- tonces se buscarán los signos clínicos de la toxoplasmosis adquirida a fin de determinar la fecha de la infección durante el embarazo para determinar el grado de afección al feto, ya que una de las conductas a seguir en otros -- países, si la infección es temprana, dar a la mujer la oportunidad de decidir si desea o no la interrupción del embarazo .

El recién nacido que ha sido infectado o que presente antecedentes o -- signología como los indicados en este estudio requiere que se haga determinación serológica de sangre obtenida del cordón umbilical para valorar --

los niveles de anticuerpos toxoplasma, IgM e IgG; de ser necesario hacer determinaciones dos a tres semanas después para confirmar el diagnóstico de toxoplasmosis, así mismo realizar de forma rutinaria fundoscopia, estudio de L.C.R. y radiografías de cráneo buscando lesiones compatibles con la infección, mismas que en la mayoría de los casos ausentes al nacimiento se desarrollan posteriormente.

El recién nacido con sospecha de toxoplasmosis cuando recibe un tratamiento oportuno tienen un descenso de la severidad de las secuelas, y una profilaxis bien aplicada reduce los riesgos de la contaminación, lo que brinda a este tipo de pacientes una esperanza de mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA.

1. NOAT, Y. et al.
Duration of IgM Antibodies to *Toxoplasma gondii* After Acute Acquired Toxoplasmosis.
J Infect Dis 145 (5) : 770 , 1982.
2. AMENDOEIRA, MR.
Isolation of *Toxoplasma gondii* from the Saliva and Tonsils of a Three Year Old Child.
J Infect Dis 145 (4) : 587 , 1982.
3. COITINHO, S. et al.
Concomitant Cases of Acquired Toxoplasmosis in Children of a Single Family : Evidence of Reinfection.
J Infect Dis 146 (1) : 30 - 33 , 1982.
4. WILSON, C. et al.
Development of Adverse Sequelae in Children Born with Subclinical Congenital *Toxoplasma* Infection.
Pediatrics 66 (5) : 767 - 774 , 1980.
5. DESMONTS, G. et al.
Congenital Toxoplasmosis
A Prospective Study of 378 Pregnancies.
N Engl J Med 290 (20) : 1110 - 1116 , 1970.
6. BAMBIRRA, E. et al.
Toxoplasmosis and Hydranencephaly
N Engl J Med 306 (18) : 1112 - 1113 , 1982.

7. MARTINOVIC, J. et al.
Frequency of Toxoplasmosis in the Appearance of Congenital Hydrocephalus.
J Neurosurg 56 (6) : 830 - 834 , 1982.
8. HAKES, T. et al.
Toxoplasmosis
Problems in Diagnosis and Treatment
Cancer 52 : 1135 - 1140 , 1983.
9. MAGALDI, C. et al.
Epidemic of Toxoplasmosis at a University in San José Dos Campos, S.P. Brazil.
1. Clinical and Serologic Data.
Rev Lat Amer Microbiol Parasitol 11 : 5 - 13 , 1969.
10. TABEL, S. et al.
Immunohistologic Demonstration of Toxoplasma gondii.
N Engl J Med 307 (22) : 1404 , 1982.
11. Editorial
The Epidemiology of Toxoplasmosis
The Lancet 2 (8256) : 1148 - 1149 , 1981.
12. TOGNWTTI, F. et al.
Neurological Toxoplasmosis Presenting at a Brain Tumor.
J Neurosurg 56 : 716 - 721 , 1982.
13. LUFT, B. et al.
Acute Toxoplasma Infection Among Family Members of Patients with Acute Lymphadenopathic Toxoplasmosis.
Arch Intern Med 144 (1) : 56 - 58 , 1981.

14. SACKS, J. et al.
Toxoplasmosis Infection Associated with Raw Goat's Milk
JAMA 248 (14) : 1728 - 1732 , 1982.
15. NOAT, Y. et al.
An Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay for Detection of IgM
Antibodies to Toxoplasma gondii : Use for Diagnosis of Acute
Acquired Toxoplasmosis.
J Infect Dis 142 (5) : 757 - 766 , 1980.
16. FRENKEL, J. K.
Congenital Toxoplasmosis : Prevention or Palliation?
Am J Obstetrics and Gynecol 144 (4) : 359 - 361 , 1981.
18. COUVREUE, J.
Actualité de la Toxoplasmose
Le Concours Med 100 : 4721 - 4728 , 1978.
19. RAYMOND, J.
Toxoplasme et Toxoplasmose
Hosp. St Vincent-de Paul, Paris 82 (3) : 6 - 18 . 1984.
19. Editorial
Découverte d'une localisation pulmonaire de Toxoplasma gondii
chez une malade immunodéprimée.
La Presse Medical 13 (9) : 1213 - 1214 , 1984.
20. GAUDRIC, A. et al.
Néovaisseaux préretiniens au cours d'une uvéite toxoplasmique.
L Fr Ophtalmol 6 (5) : 681 - 686 , 1983.

21. SACKS, J. et al.
Concurrent Infection In Families of Patients with Acute Toxoplasmosis.
Arch Intern Med 144 (1) : 35 - 36 , 1984.

22. WONG, B.
Parasitic Diseases In Immunocompromised Host : Toxoplasmosis.
Am J Med 76 : 481 - 483 , 1984.

23. DAVID, C. and FINLAND, M.
Infecciones Prenatales y Obstetricas
Ed Salvat 1979 : 26 - 72.

24. WELCH, P. et al.
Serologic Diagnosis of Acute Lymphadenopathic Toxoplasmosis.
J Infect Dis 142 (2) : 256-264 , 1980.