

# Toxoplasmosis

Mónica Lucia Giraldo Restrepo<sup>1</sup>

**Resumen:** la toxoplasmosis es una zoonosis mundial causada por *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), un parásito intracelular que infecta varios tejidos, incluyendo el músculo esquelético, el intestino y el sistema nervioso. Su ciclo de vida incluye una fase intestinal (sexual) en gatos y otros felinos, y una fase extraintestinal (asexual) en felinos y no felinos. Esta fase extraintestinal se puede presentar en el hombre y en otras especies de sangre caliente, en quienes se manifiesta la enfermedad. Las personas se pueden infectar mediante la ingestión de carne mal cocida que contenga quistes de *T. gondii* y por la ingestión de ooquistes a partir de heces de gatos infectados. El riesgo de transmisión congénita en una madre gestante que se infecta por primera vez con el parásito puede ser hasta del 90% en el tercer trimestre, si no recibe tratamiento. En pacientes inmunocomprometidos, como los que padecen SIDA, una infección latente puede reactivarse causando enfermedad severa y hasta la muerte. Unas pruebas de laboratorio aplicadas e interpretadas en forma adecuada pueden ser de gran utilidad en los diferentes escenarios de esta enfermedad.

**Palabras clave:** *Toxoplasma gondii*, epidemiología, clínica, diagnóstico, prevención.

**Giraldo M.** Toxoplasmosis. Medicina & Laboratorio 2008; 14: 359-375.

Módulo 12 (Parasitología), número 5. Editora Médica Colombiana S.A., 2008®.

Recibido el 10 de junio, 2008; aceptado el 8 de julio, 2008.

La toxoplasmosis es una zoonosis causada por un parásito intracelular, *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), que tiene la capacidad de infectar al hombre y a la mayoría de los animales de sangre caliente. La infección por *T. gondii* es usualmente asintomática; sin embargo, en las personas inmunosuprimidas puede producir graves complicaciones y hasta la muerte, al igual que en los hijos de las mujeres que adquieren la infección primaria durante la gestación.

El *Toxoplasma gondii* fue aislado por primera vez en 1908 por Alfonso Splendore en el Brasil [1], en conejos de experimentación, y simultáneamente los franceses Charles Nicolle y Louis Manceaux [2], quienes estudiaban la participación del *Ctenodactylus gondii*, un roedor del norte de África, en la transmisión de la leishmaniosis. Estos últimos visualizaron parásitos libres, así como células mononucleares infectadas por un microorganismo que denominaron *Leishmania gondii*, el cual no crecía en los medios de cultivo descritos para *Leishmania* spp. Posteriormente, Nicolle sugirió el nombre de *Toxoplasma* (del griego *Toxo*: arco) para identificar un nuevo género de parásitos [2].

En el presente módulo se revisarán los conceptos generales del parásito, su ciclo de vida y transmisión, al igual que las manifestaciones clínicas asociadas con las diferentes formas de toxoplasmosis y las pruebas de laboratorio para hacer el diagnóstico. Finalmente, se harán unas recomendaciones para la prevención y el tratamiento de esta enfermedad.

1. Enfermera. Magíster en Ciencias Básicas Biomédicas-Inmunología. Doctorado en Bioquímica e Inmunología. Profesora, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. mlgiraldo@une.net.co

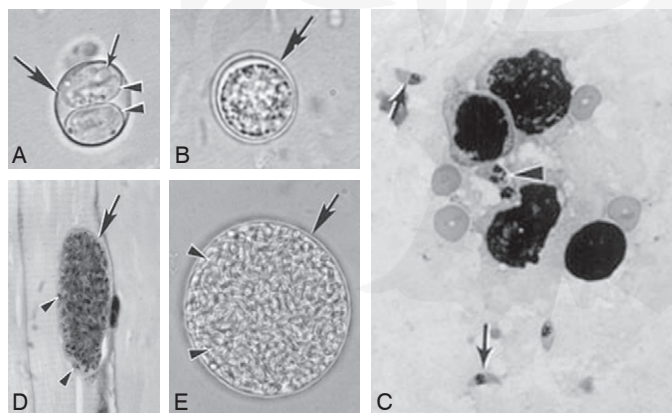
## Ciclo Biológico

Como se mencionó, el *T. gondii* es el agente etiológico de la toxoplasmosis. Es un protozoo intracelular obligado perteneciente al phylum Apicomplexa, clase esporozoita, subclase coccidia, orden eimeriina, familia toxoplasmatidae y especie *gondii* [3]. En vista de que todos los parásitos que se han aislado en diferentes lugares del mundo y de diversos hospederos poseen alelos altamente conservados para los principales antígenos, todas las cepas se agrupan en la especie *gondii*. No obstante, con base en los análisis isoenzimáticos y de polimorfismos de tamaño de fragmentos de restricción (RFLP), así como por la virulencia en ratones, las cepas de *T. gondii* se clasifican en tres tipos: el primero corresponde a las cepas virulentas, un ejemplo es la cepa RH, la cual es letal para los ratones seis días después de la inoculación de un parásito viable. El segundo y tercer tipo corresponden a cepas menos virulentas como son las ME49 y C56, respectivamente, las cuales ocasionan la muerte de los ratones 10 a 20 días después de la inoculación de  $10^2$  a  $10^5$  parásitos viables. Las cepas del tipo II son adecuadas para establecer modelos murinos de infección crónica en los que se requiera gran cantidad de quistes tisulares. En humanos estas cepas frecuentemente se aíslan de casos congénitos y de individuos inmunodeficientes con episodios de reactivación. Las cepas tipo III en raras ocasiones se han aislado en humanos. No obstante, todas las cepas pueden infectar a los humanos [4, 5].

### Formas del *T. gondii*

El parásito tiene ciclo de reproducción sexual y asexual. La reproducción sexual ocurre exclusivamente en los hospederos definitivos, los felinos, en tanto que la reproducción asexual ocurre en los hospederos intermediarios (especies de sangre caliente, incluido el hombre) y en los definitivos. El parásito puede tomar tres formas diferentes:

1. **Ooquistes.** Miden  $10 \times 12 \mu\text{m}$  aproximadamente, son de forma ovoide y contienen esporozoitos, como se observa en la **figura 1A**. Sólo se producen en los hospederos definitivos como resultado de la fase sexual del parásito en el intestino de los felinos. Durante la infección activa los felinos excretan millones de ooquistes (ver **figura 1B**) en la materia fecal durante 7 a 21 días. Para que el ooquiste sea infeccioso es necesario que esporule o madure (ver **figura 1A**), lo cual se da después de ser excretado en el medio ambiente y puede tardar entre 2 a 3 días a temperaturas altas, o entre 14 a 21 días a temperaturas más bajas. Los ooquistes pueden permanecer viables hasta 18 meses en tierras húmedas, las cuales sirven de reservorio ambiental [6].



**Figura 1.** Formas del *Toxoplasma gondii*. A: ooquiste esporulado (maduro) con una pared delgada que contiene 2 esporozoitos, cada uno con 4 esporozoitos; B: ooquiste no esporulado con pared doble que es excretado en la materia fecal del gato infectado; C: taquizoitos en tejido pulmonar con forma de luna creciente; D: quiste tisular en un corte de músculo que contiene bradizoitos; E: quiste tisular proveniente de cerebro infectado con cientos de bradizoitos. Tomado de USDA, United States Department of Agriculture.

2. **Taquizoitos** (del griego *tachy*: rápido) o trofozoitos. Miden de 2 a  $4 \mu\text{m}$  de ancho y de 4 a  $8 \mu\text{m}$  de largo. Pueden tener forma oval o de luna creciente, como se observa en la **figura 1C**, y son la forma asexual invasiva del parásito. Tienen la capacidad

de infectar prácticamente todas las células nucleadas, las cuales se lisan después de varios ciclos de replicación, diseminando más taquizoitos por vía sanguínea para infectar muchos tejidos, entre ellos el sistema nervioso central, el ojo, el corazón y la placenta. El taquizoito es la forma que induce la respuesta inflamatoria y la destrucción de tejidos asociadas con las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los taquizoitos se transforman en bradizoitos (del griego *brady*: lento) para formar los quistes, una vez concluida la fase aguda de la infección [7].

3. **Quistes.** Poseen un diámetro entre 10 y 200  $\mu\text{m}$  y contienen miles de bradizoitos, los cuales persisten durante la vida del hospedero en los diferentes tejidos (tienen preferencia por cerebro, músculo esquelético y cardíaco), como se observa en las **figuras 1D y 1E**. Los bradizoitos son morfológicamente idénticos a los taquizoitos, pero se multiplican más lentamente y cumplen diferentes funciones; sin embargo, ante una deficiencia del sistema inmune, pueden transformarse otra vez en taquizoitos y causar sintomatología. Los quistes están en los estadios infecciosos crónicos de los hospederos intermediarios y definitivos [7]. Son relativamente resistentes a los jugos digestivos, por tanto pueden transmitir la infección cuando son ingeridos en carnes crudas o mal cocidas; no obstante, son sensibles a temperaturas mayores a 60°C durante 4 minutos.

En el ambiente doméstico, el gato es el responsable del mantenimiento del ciclo vital del parásito, ya que en él ocurre la reproducción sexual y asexual. El gato se infecta al ingerir roedores o pájaros que tengan quistes tisulares o al consumir alimentos con ooquistes fecales, como se observa en la **figura 2**. La reproducción sexual del *T. gondii* ocurre exclusivamente en el intestino del gato; comienza 3 a 15 días después de la ingestión del material infectante para luego excretar en las heces ooquistes no infecciosos, los cuales al cabo de varios días y dependiendo de las condiciones ambientales de temperatura, humedad y disponibilidad de oxígeno, maduran para dar origen a los ooquistes esporulados que contienen esporozoitos. Los ooquistes esporulados pueden sobrevivir durante varios meses en el suelo o en las plantas y conservar su infectividad tanto para los hospederos definitivos como para los intermediarios [3]. Los gatos desarrollan una respuesta inmune que los protege contra nuevas infecciones y les permite mantener una infección crónica latente durante la cual, en tanto los gatos mantengan unas condiciones de inmunidad normal, no eliminarán más ooquistes en la materia fecal; es decir, no serán fuente de infección, ya que pierden la capacidad de transmitir el parásito.

La reproducción asexual del *T. gondii* puede ocurrir prácticamente en cualquier especie animal de sangre caliente, incluyendo al hombre. La toxoplasmosis humana tiene lugar después de la ingestión de agua [8] o vegetales contaminados con ooquistes esporulados o por el consumo de carne cruda o mal cocida que contenga quistes tisulares [7]. En los humanos, el período de incubación del *T. gondii* varía entre 10 y 23 días después de la ingestión de carne cruda o mal cocida, y entre 5 a 20 días después de la ingestión de ooquistes provenientes de las heces de los gatos [9].

La reproducción asexual del *T. gondii* presenta dos estadios [10]:

- El primero es el de la replicación rápida, se inicia una vez los ooquistes son disueltos por las enzimas digestivas y los esporozoitos son liberados para iniciar rápidamente su división celular, lo que permite la generación de los taquizoitos, forma proliferativa del *T. gondii*. Los parásitos invaden el epitelio del intestino delgado, atraviesan la lámina propia y una vez en la circulación sanguínea y linfática se diseminan a los tejidos extraintestinales. Los taquizoitos pueden invadir y replicarse en cualquier célula nucleada [11]. El parásito se divide hasta cuando la membrana de la célula hospedera se rompe y libera los taquizoitos dando inicio a un nuevo ciclo de invasión y replicación en las células adyacentes.



**Figura 2.** Ciclo de vida del *Toxoplasma gondii*. Los felinos son los únicos hospederos conocidos de la fase sexual del *T. gondii* y por lo tanto son el principal reservorio del parásito. Los gatos se infectan con *T. gondii* al ingerir animales contaminados con quistes tisulares que contienen bradizoítos, o al ingerir alimentos o agua contaminados con ooquistes. Después de que el gato los ingiere, se liberan parásitos que invaden las células epiteliales del intestino delgado, los cuales inician una fase asexual seguida de una sexual para formar ooquistes que serán excretados en la materia fecal. Los ooquistes no esporulados (no infecciosos) son excretados durante unos días y tardan varios días en volverse infecciosos. El hombre puede adquirir la infección por varias vías: (1) por la ingestión de carne mal cocida contaminada con quistes de *T. gondii*; (2) por la ingestión de ooquistes a través de alimentos contaminados; (3) por transmisión placentaria de la madre al hijo; y (4) por trasplante de órganos o sangre infectada con quistes tisulares o taquizoítos, respectivamente. Los parásitos forman los quistes tisulares, usualmente en el músculo esquelético o miocárdico y en el cerebro; estos quistes permanecen allí durante la vida del hospedero. Ante una inmunosupresión grave, los bradizoítos en el interior de los quistes pueden convertirse en taquizoítos e inducir una reactivación de la toxoplasmosis.



- El segundo estadio de la reproducción asexual del *T. gondii* se caracteriza por la transformación de los taquizoitos en bradizoitos y la formación de los quistes tisulares. Los quistes poseen una pared, compuesta por carbohidratos, resistente a la acción enzimática; en su interior se aloja una cantidad variable de bradizoitos cuya división celular es lenta [11]. Los quistes pueden formarse en cualquier tejido; sin embargo, se observa preferencia por el sistema nervioso central, los ojos, el músculo esquelético y el músculo cardíaco [7].

## Epidemiología

La toxoplasmosis es una parasitosis ampliamente distribuida, se calcula que entre el 10% y el 25% de la población mundial se encuentra infectada [5]; no obstante, la prevalencia en las diferentes regiones del mundo varía de acuerdo con factores económicos, sociales y culturales. Por ejemplo, la prevalencia de toxoplasmosis en Estados Unidos es de 23% [12], en Brasil es hasta de 84% en la población perteneciente a los estratos socioeconómicos más bajos [8] y en Colombia se estima que la prevalencia es de alrededor 60% [13].

La toxoplasmosis congénita tiene lugar cuando la madre adquiere la infección por primera vez durante la gestación y el parásito atraviesa la placenta y alcanza al feto [9, 14]. También se han reportado casos de toxoplasmosis congénita a partir de madres infectadas hasta 3 meses antes de la concepción [15]. La infección con *T. gondii* se asocia con mayor riesgo de aborto, muerte fetal y parto prematuro, comportándose de manera inversa el momento de la transmisión de la infección y la severidad de la enfermedad; esto es, mientras más temprana sea la infección en el embarazo (primero y segundo trimestres), mayor será la gravedad de la toxoplasmosis congénita, que incluso puede tener como resultado la muerte fetal. El riesgo de transmisión al feto cuando la madre no recibe tratamiento es de 14% en el primer trimestre, 25% en el segundo y 65% en el tercer trimestre [3], como se observa en la **tabla 1**.

**Tabla 1.** Transmisión intrauterina de toxoplasmosis

Infección aguda en la madre	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
No tratada	14%	25%	65%
Tratada	8%	19%	44%
	<b>Pérdidas fetales</b>	<b>Muerte intrauterina</b>	<b>Parto prematuro</b>

Adicionalmente, la toxoplasmosis hace parte del grupo de infecciones oportunistas relevantes en personas con deficiencia de linfocitos T, como es el caso de los pacientes con linfoma, leucemia linfocítica aguda y receptores de transplantes. En estos últimos se produce por la transmisión de los quistes del parásito a partir del órgano de un donante seropositivo a un receptor seronegativo, lo cual ocurre con mayor frecuencia en transplantes de corazón, pulmón, riñón y páncreas, en tanto que la reactivación de la infección latente (quistes tisulares) de un individuo se presenta con mayor frecuencia en los que reciben transplantes de médula ósea, células madre hematopoyéticas o hígado [16, 17]. Desde la década del 80 esta parasitosis ha ganado importancia debido al riesgo que representa para los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En este grupo, el parásito es causa de encefalitis y neumonía, entidades clínicas mortales en ausencia de la terapia farmacológica apropiada [18]. También se han reportado casos de toxoplasmosis transmitida por transfusiones de sangre o leucocitos [19] y por accidentes del personal que labora en los laboratorios [7].

## Patogénesis

*T. gondii* es un parásito intracelular obligado capaz de infectar una amplia variedad de células nucleadas de aves y mamíferos [20]. El tamaño del inóculo, la virulencia de la cepa y el estado

inmune del individuo son algunos de los factores que influyen en el curso de la infección [21-23]. Después de la ingestión oral del parásito, *T. gondii* atraviesa el epitelio intestinal, se disemina a los tejidos y penetra las barreras biológicas como son la barrera hemato-encefálica, la barrera hemato-retiniana y la placenta. La replicación parasitaria se mantiene hasta cuando la membrana plasmática de la célula hospedera se lisa a causa de la tensión creciente que generan los taquizoitos y los parásitos libres comienzan un nuevo ciclo de invasión y replicación en las células adyacentes. La evolución de la infección aguda depende de la respuesta inmune del paciente.

En el hospedero inmunocompetente, el parásito induce una respuesta inmune que se caracteriza por producción de citoquinas proinflamatorias, incluyendo interleuquina 12 (IL-12), interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la cual obliga al parásito a formar quistes que permanecerán durante toda la vida del hospedero. Los anticuerpos del tipo IgG, IgM, IgA e IgE generados contra proteínas del *T. gondii* pueden detectarse en las dos primeras semanas postinfección. Los anticuerpos del tipo IgA en las superficies mucosas parecen conferir protección contra la reinfección; ésta puede producirse pero aparentemente no causa enfermedad ni transmisión congénita del parásito [7]. En el paciente inmunodeficiente, la infección puede inducir la destrucción de los tejidos, causando neumonitis, miocarditis o encefalitis, entre otras enfermedades, y en los ojos coriorretinitis aguda con inflamación grave y necrosis. La reactivación de los quistes tisulares en los pacientes inmunodeficientes también puede conducir a estas enfermedades graves e incluso la muerte.

En la mujer gestante, los taquizoitos atraviesan la placenta para llegar al feto. La gravedad de la toxoplasmosis congénita dependerá a su vez de varios factores como son el número de parásitos que atraviesen la placenta, la inmadurez inmunológica del feto y la edad gestacional. En el feto puede ocurrir enfermedad neurológica grave, hidrocefalia y calcificaciones, y retinocoroiditis con inflamación y necrosis, si no se trata a la madre oportunamente.

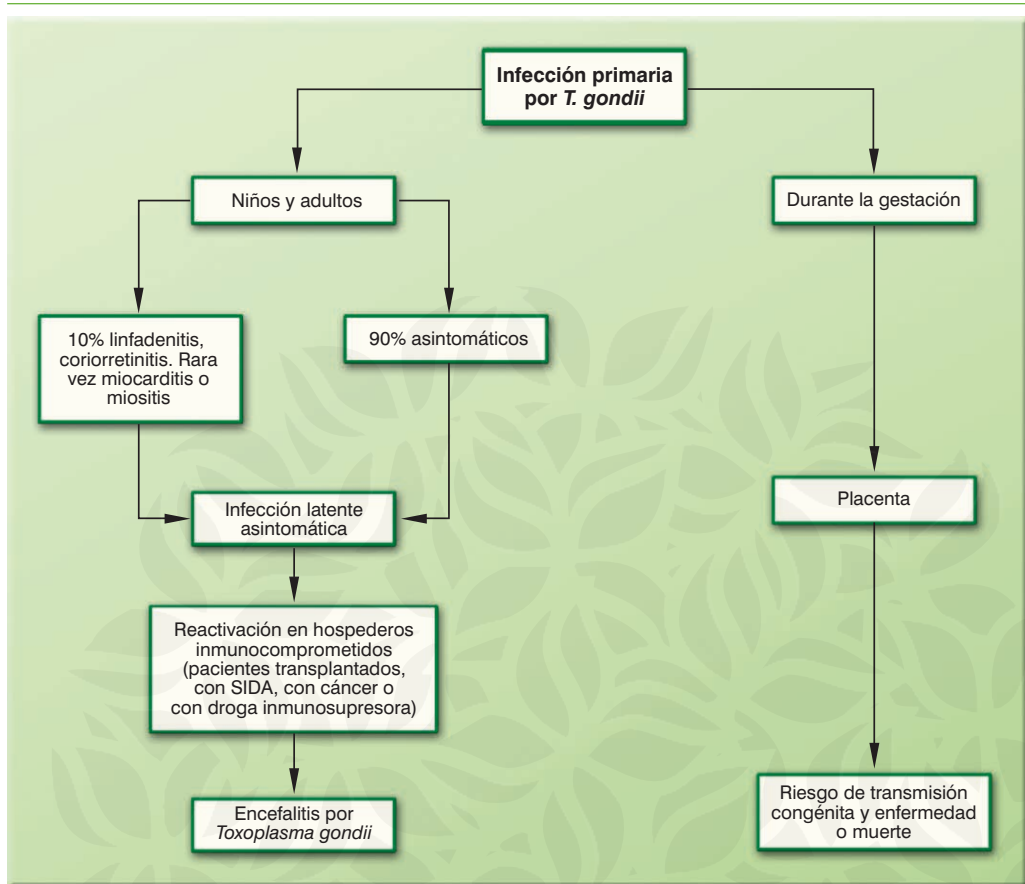
La toxoplasmosis ocular se presenta inicialmente como áreas únicas o múltiples de necrosis en la retina. El parásito invade los capilares de la capa interna de la retina, luego el endotelio y finalmente se disemina a los tejidos adyacentes. Se presenta reacción inflamatoria con edema e infiltrado leucocitario, para luego desarrollar cicatrices en la coroides. Con el paso del tiempo, la inflamación puede conducir a pérdida progresiva de la visión hasta la ceguera.

## Manifestaciones clínicas

Clínicamente, la infección por *T. gondii* puede manifestarse de forma variada (desde asintomática hasta causar la muerte); por ejemplo, las manifestaciones clínicas son diferentes en un hospedero inmunocompetente y en un hospedero inmunocomprometido, o si es una toxoplasmosis ocular o una congénita. En los hospederos inmunocompetentes la infección primaria usualmente tiene curso asintomático, como se observa en la **figura 3**.

### Toxoplasmosis adquirida

En la fase aguda de la infección adquirida se puede observar un amplio espectro de manifestaciones clínicas, la mayoría de las cuales son inespecíficas: fiebre moderada, mononucleosis, exantema, adenopatías, astenia, cefalea, mialgia, hepatitis, neumonía o encefalitis [24]. Durante la fase aguda de la infección hay parasitemia transitoria con intenso parasitismo tisular puesto que los taquizoitos se distribuyen por vía hemática y linfática hacia todos los tejidos. En los órganos afectados ocurre necrosis con reacción mononuclear circundante, la cual desaparece con el establecimiento de la inmunidad adaptativa [25]. La evolución clínica de la toxoplasmosis aguda depende de la condición inmunológica del hospedero, de forma que en individuos inmunocompetentes la fase aguda de la infección es autolimitada.



**Figura 3.** Manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis. Tomado de Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004; 363: 1965-1976 [7].

La fase crónica de la toxoplasmosis adquirida es asintomática y se caracteriza por la persistencia, durante toda la vida del hospedero inmunocompetente, de quistes tisulares que se ubican preferencialmente en el músculo esquelético, el sistema nervioso central y el ojo. Los quistes están constituidos por bradizoitos viables, los cuales no inducen reacción inflamatoria en el tejido adyacente [25]. No obstante, en períodos de inmunosupresión que comprometan la función de los linfocitos T, pueden originar episodios de reactivación de la toxoplasmosis debido a la transformación de las formas latentes del parásito en formas de replicación rápida. La reactivación de la infección con *T. gondii* se manifiesta usualmente como encefalitis, la cual puede ocasionar cambios en el estado mental de la persona, convulsiones, hemiparesis, deficiencias motoras y anormalidades sensoriales y del lenguaje, entre otros, que pueden acompañarse de fiebre y malestar [26]. La toxoplasmosis en hospederos inmunocomprometidos también puede manifestarse como una infección generalizada con neumonía y anormalidades hemodinámicas similares a las de un choque séptico. En estos casos la toxoplasmosis usualmente es fatal [27].

## Toxoplasmosis congénita

La toxoplasmosis congénita tiene lugar cuando la fase aguda de la infección sucede en mujeres gestantes. La probabilidad de infección congénita es prácticamente nula en hijos de mujeres con anticuerpos e inmunidad específica contra el parásito; no obstante, puede ser difícil discriminar el momento de la infección aguda y el inicio de la gestación [28]. Son pocos los casos en los

cuales, a pesar de existir IgG específica, ocurre infección congénita y se observan anomalías en las ecografías obstétricas, si las hay, pueden encontrarse calcificaciones intracraneanas, dilatación ventricular, hepatomegalia, ascitis y aumento del grosor de la placenta [29]. En el primero y segundo trimestre de gestación la infección congénita con el *T. gondii* causa pérdidas fetales, en el tercer trimestre puede inducir parto prematuro y es uno de los agentes infecciosos causantes del síndrome TORSCHE (grupo de enfermedades que causan manifestaciones clínicas similares debido a infecciones por *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, virus del herpes simple, citomegalovirus y otros agentes infecciosos). En el recién nacido, las manifestaciones clínicas son diversas e incluyen fiebre, exantema, hepato y esplenomegalia, hiperbilirrubinemia, anemia, trombocitopenia, coriorretinitis, estrabismo, ceguera, calcificaciones en el sistema nervioso central e hidrocefalia [24, 30]. Algunos neonatos son normales al nacimiento pero en la infancia pueden presentar epilepsia, retardo sicomotor, dificultades para el aprendizaje y lesiones oculares. En la **tabla 2** se enuncian los principales signos y síntomas de la toxoplasmosis congénita.

## Toxoplasmosis ocular

La toxoplasmosis ocular se manifiesta como una coriorretinitis que puede adquirirse de forma congénita o postnatal, como resultado de una infección aguda o de una reactivación. La coriorretinitis se manifiesta por unas lesiones focales blancas, usualmente unilaterales, acompañadas de reacción inflamatoria [7], como se observa en la **figura 4**.

## Respuesta inmune al *T. gondii*

La respuesta inmune inducida por el *T. gondii* se caracteriza por una fuerte inmunidad celular que limita la replicación de los taquizoitos durante la fase aguda de la infección y promueve el establecimiento de las formas latentes del parásito; no obstante, *T. gondii* también estimula la inmunidad innata [31], como se observa en la **figura 5**.

## Respuesta inmune innata

La activación del sistema inmune innato es fundamental para limitar la replicación de los taquizoitos durante el período en el cual aún no se ha establecido la inmunidad adaptativa. Además, la interacción inicial de los parásitos con el sistema inmune innato es determinante en el direccionamiento hacia un patrón de citoquinas tipo uno (Th1), caracterizado por altos niveles de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2 e IL-12 [32].

El IFN- $\gamma$  es una citoquina central para la protección contra *T. gondii*. En experimentos realizados con anticuerpos neutralizantes anti-IFN- $\gamma$  o con ratones carentes del gen que codifica para

**Tabla 2.** Signos y síntomas observados en la toxoplasmosis congénita [9]

Anormalidades en líquido cefalorraquídeo	Ictericia
Anemia	Problemas de aprendizaje
Coriorretinitis	Linfadenopatía
Convulsiones	Brote maculopapular
Sordera	Retraso mental
Fiebre	Microcefalia
Retraso en el crecimiento	Esplenomegalia
Hepatomegalia	Trombocitopenia
Hidrocefalia	Disminución de la agudeza visual
Calcificaciones intracraneanas	Espasticidad y parálisis





**Figura 4.** Coriorretinitis causada por *Toxoplasma gondii*. Fotografía por cortesía de [www.eyetext.net](http://www.eyetext.net)

a la modulación de la respuesta inmune celular al *T. gondii* mediante la síntesis de IL-10 e IL-4 [34, 35].

La IL-10 es una citoquina fundamental en el control de la respuesta inmune celular y en la transición hacia el estadio latente de la toxoplasmosis, puesto que inhibe la síntesis de IL-12 derivada de macrófagos y la producción de IFN- $\gamma$  de las células NK. Los efectos de la IL-10 son potenciados por el TGF- $\beta$  y por la IL-4 [36].

## Respuesta inmune celular

La inmunidad celular durante la toxoplasmosis se caracteriza por la generación de linfocitos T CD4+ y T CD8+. Estas células producen citoquinas y desarrollan funciones citotóxicas. La principal función de los linfocitos T CD4+ es la secreción de la IL-2 necesaria para la proliferación de los linfocitos T CD8+, consideradas las células citotóxicas por excelencia [25]. Las T CD4+ también producen IFN- $\gamma$  necesario para los macrófagos.

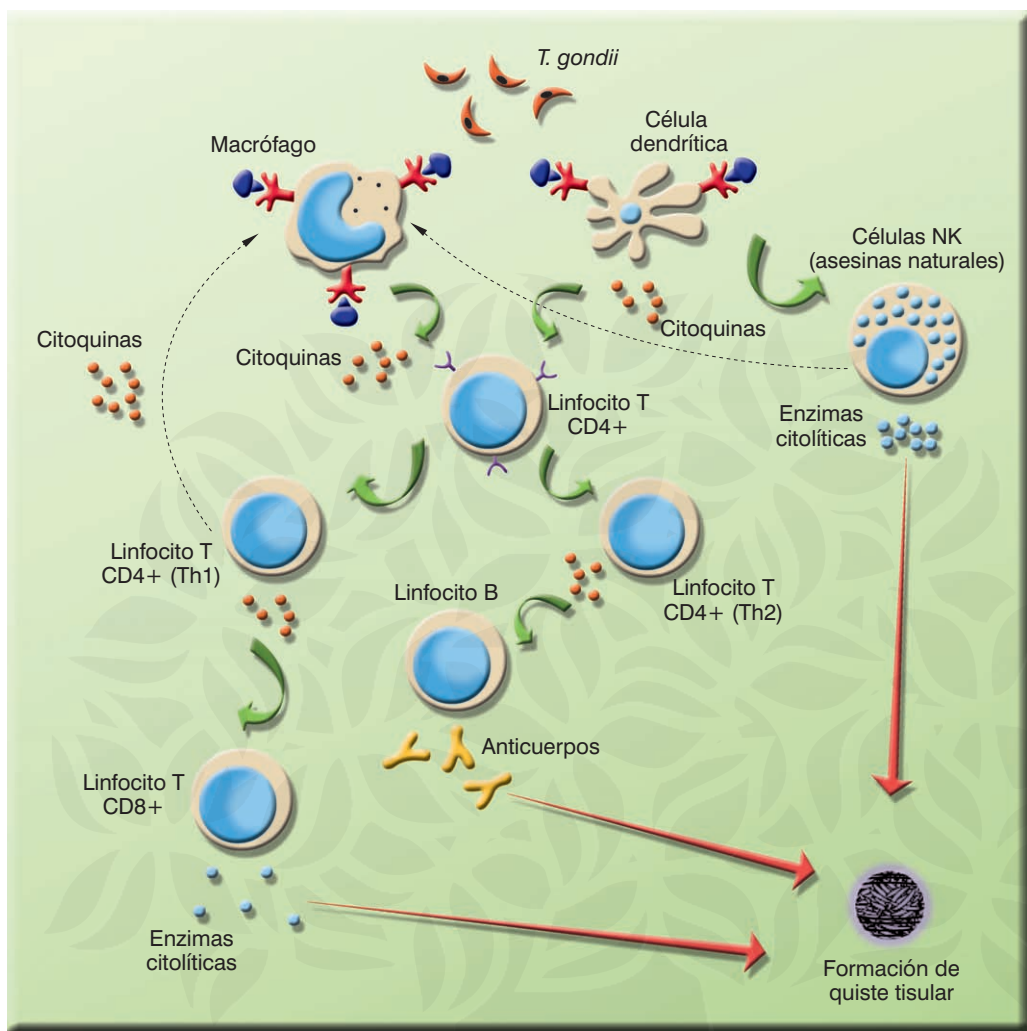
Los linfocitos no solamente controlan la replicación de *T. gondii* durante la fase aguda de la infección, sino que además previenen los episodios de reactivación durante la infección crónica [37].

## Respuesta inmune humoral

El sistema inmune humoral participa en la respuesta contra *T. gondii* y la detección de los anticuerpos específicos es una de las estrategias más utilizadas actualmente para el diagnóstico de la infección. No obstante, la función de esos anticuerpos en el control de la replicación parasitaria parece irrelevante puesto que en ratones la transferencia pasiva de anticuerpos específicos no logra proteger a los animales no inmunes contra la infección subsecuente con el parásito [25]. Sin embargo, algunos estudios muestran que los ratones deficientes en linfocitos B son más susceptibles a la infección por *T. gondii* que los animales control.

En humanos, los anticuerpos IgM específicos son detectables a partir del séptimo día postinfección y pueden permanecer hasta por un año [38], como se observa en la **figura 6**. Estos anticuerpos probablemente son inducidos por determinantes antigénicos tipo carbohidrato que están presentes en la membrana de los taquizoitos [39].

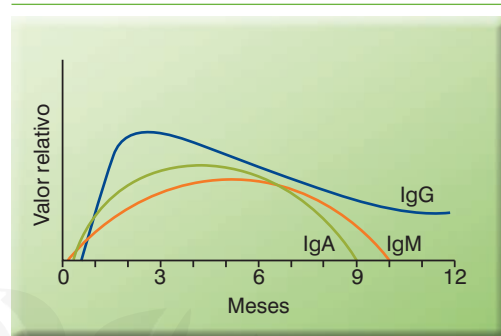
Los anticuerpos IgG antitoxoplasma aparecen dos semanas después de la infección, alcanzan su producción máxima a las seis semanas, para luego reducirse hasta niveles que permanecen



**Figura 5.** El *T. gondii* tiene capacidad para infectar cualquier célula nucleada, de tal manera que éstas pueden expresar antígenos parasitarios en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC I). Cuando la célula infectada se lisa como consecuencia de la replicación masiva de los parásitos, éstos quedan libres temporalmente en la circulación y de esta forma quedan expuestos a la acción de las proteínas del complemento y la fagocitosis por parte de los macrófagos y las células dendríticas. En la fase inicial de reconocimiento de los antígenos parasitarios, las células dendríticas son la principal célula presentadora de antígeno (APC) gracias a su capacidad fagocítica y a su elevada expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC II); adicionalmente, estas células secretan interleuquina 12 (IL-12) que activa a las células asesinas naturales (NK) quienes por su parte liberan interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) que sirve para la activación de los macrófagos. Los macrófagos y las células dendríticas son las APC por excelencia para activar a los linfocitos T dada su capacidad fagocítica, su expresión de MHC II y su liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-12, IL-15, TNF- $\alpha$ ), necesarias para la activación de los linfocitos T. La inmunidad celular que inducen los taquizoitos en la fase inicial de control de la replicación parasitaria involucra a los linfocitos T CD4+ con perfil de citoquinas Th1 (IL-2, IL-15, IFN- $\gamma$ ) que favorece la proliferación de los linfocitos T CD8+ y refuerza la activación de los macrófagos. Una vez instaurado el perfil Th1 de citoquinas inflamatorias, se inicia la activación de linfocitos T CD4+ con perfil de citoquinas Th2 (IL-4, IL-10) que estimula la respuesta inmune humoral y además contribuye a la regulación negativa de los macrófagos, con lo cual se garantiza una respuesta inmune efectiva y autolimitada. La fase efectora de la respuesta inmune celular inducida por el *T. gondii* se caracteriza por mecanismos citotóxicos de los linfocitos TCD8+ y de las células NK, que garantizan el control de la replicación de los taquizoitos y promueven la formación de quistes tisulares que permanecen latentes durante toda la vida del hospedero y cuyo control dependerá de los linfocitos T CD4+ y T CD8+ de memoria que se generan durante este proceso. La producción de anticuerpos IgM, IgG e IgA específicos contra el *T. gondii* ocurre como parte de la respuesta inmune al parásito y promueven la opsonización, la fagocitosis y la activación del complemento, sin embargo no constituyen el mecanismo efector más eficiente contra la replicación del parásito.

detectables durante toda la vida del individuo [40, 41] (ver **figura 6**). Los anticuerpos IgG específicos, al parecer, se dirigen contra determinantes antigénicos proteicos de la superficie del taquizoito [42]. Los isotipos predominantes de IgG son IgG1, seguido de IgG2 e IgG3 y su capacidad para la fijación de complemento resulta en un mecanismo de resistencia a la infección, puesto que los taquizoitos opsonizados son susceptibles a la destrucción por la vía lisosomal en las células fagocíticas [43].

El tracto gastrointestinal es la puerta de entrada natural de *T. gondii*, de manera que las células linfoides asociadas al tejido intestinal constituyen la primera línea de defensa contra este agente patógeno. En la toxoplasmosis aguda experimental, se observa aumento en el número de células en las placas de Peyer y en los ganglios linfáticos mesentéricos, lo cual refuerza el postulado sobre la participación del sistema inmune asociado a mucosa digestiva (GALT) en el control inicial de la replicación parasitaria [44]. En la toxoplasmosis adquirida se observa predominio de anticuerpos IgA específicos contra diversos antígenos de superficie del taquizoito desde la segunda semana postinfección y se mantienen en niveles detectables durante varios meses o incluso hasta un año después, como se observa en la **figura 6**. En la toxoplasmosis congénita, los anticuerpos IgA son de gran utilidad para el diagnóstico, ya que las pruebas son más sensibles para IgA que para IgM [41, 45].



**Figura 6.** Comportamiento serológico de la infección por *T. gondii*. Los anticuerpos tipo IgM son los primeros en aparecer durante la primera semana post-infección y permanecen durante varios meses. Los anticuerpos tipo IgA aparecen casi en forma simultánea pero son los primeros en desaparecer. Finalmente, los anticuerpos tipo IgG aparecen durante la segunda semana post-infección, presentando el pico máximo al segundo mes, para luego declinar gradualmente y permanecer detectables de por vida [6].

## Diagnóstico

El diagnóstico de la toxoplasmosis humana puede hacerse por métodos directos o indirectos. Los métodos directos se basan en la demostración de formas parasitarias completas o su material genético en fluidos o tejidos corporales. Los métodos indirectos para el diagnóstico de la toxoplasmosis se basan en la demostración de la presencia de anticuerpos IgM, IgG o IgA específicos contra el parásito.

### Métodos directos

La primera técnica para el diagnóstico de la toxoplasmosis fue la coloración de Sabin y Feldman [46]. Se basa en la visualización de taquizoitos provenientes del líquido peritoneal de ratones inoculados con suero u otros especímenes corporales del paciente. Esta se considera la prueba de referencia para el diagnóstico de la toxoplasmosis humana; no obstante, su uso está restringido a pocos centros en el mundo porque requiere disponibilidad de animales de laboratorio y personal altamente entrenado en las técnicas de coloración, la interpretación de los resultados y las normas de bioseguridad. El uso de la prueba de Sabin y Feldman se limita en la actualidad como estándar de referencia en investigaciones para el desarrollo y evaluación de nuevas técnicas diagnósticas.

Otra técnica de diagnóstico directo es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en la que se determina la presencia del ADN de *T. gondii* en muestras de fluidos y tejidos corporales. Es muy útil para el diagnóstico de la infección congénita a partir de líquido amniótico, sangre u orina del neonato. La realización de esta prueba en humor vítreo o en humor acuoso permite el diagnóstico de casos inespecíficos y de difícil manejo de toxoplasmosis ocular. También es aplica-

ble para el diagnóstico de encefalitis toxoplásmica en los pacientes con SIDA, a partir de líquido cefalorraquídeo, o para la identificación de la primoinfección en individuos infectados con VIH mediante la evaluación de cualquier espécimen corporal [47]. Para una revisión más detallada sobre los métodos diagnósticos para la infección por *T. gondii*, se recomienda leer el módulo anterior publicado en **MEDICINA & LABORATORIO** [48].

## Métodos indirectos

Para los métodos indirectos que buscan determinar anticuerpos IgG, IgM e IgA generalmente se emplea la técnica de ELISA en placas sensibilizadas con antígenos totales o fracciones de parásitos [49]. La sensibilidad y la especificidad de estos métodos son mayores de 90% [50, 51]. Estas pruebas se encuentran disponibles como estuches comerciales y son de fácil aplicación por el personal de laboratorio. Recientemente se desarrollaron unas pruebas de ELISA en las que se determina la avidéz de los anticuerpos IgG, con lo cual se incrementa la especificidad del resultado. Se ha observado que la afinidad de los anticuerpos específicos tipo IgG es más baja al inicio de la infección y va aumentando con el tiempo, lo cual ayuda a diferenciar las infecciones adquiridas en forma reciente de las más avanzadas [41, 52]. Estudios recientes vienen evaluando la utilidad de determinar la inmunidad de células T específicas contra antígenos del *T. gondii* en el diagnóstico de enfermedad congénita [53].

La toxoplasmosis aguda en individuos inmunocompetentes usualmente tiene manifestaciones inespecíficas y un curso benigno, así que habitualmente esta fase de la infección pasa sin que se realice el diagnóstico por el laboratorio; sin embargo, en caso de sospecha clínica pueden medirse los títulos de IgM específica. El diagnóstico de la primoinfección cobra importancia en las mujeres gestantes porque sirve para definir la conducta terapéutica con la madre y con el recién nacido. En la **figura 7** se observa el algoritmo para el diagnóstico de toxoplasmosis durante el embarazo, de acuerdo con las guías prácticas de la Asociación Colombiana de Infectología [54]. La fase crónica de la infección en individuos con inmunidad preservada no requiere diagnóstico puesto que no ocasiona signo clínico alguno. Puede hacerse la determinación de anticuerpos IgG específicos en estudios de prevalencia de la infección, en mujeres en edad reproductiva con el objeto de establecer el riesgo de toxoplasmosis congénita a futuro y en donantes potenciales de órganos para adoptar las conductas profilácticas apropiadas en el receptor del transplante.

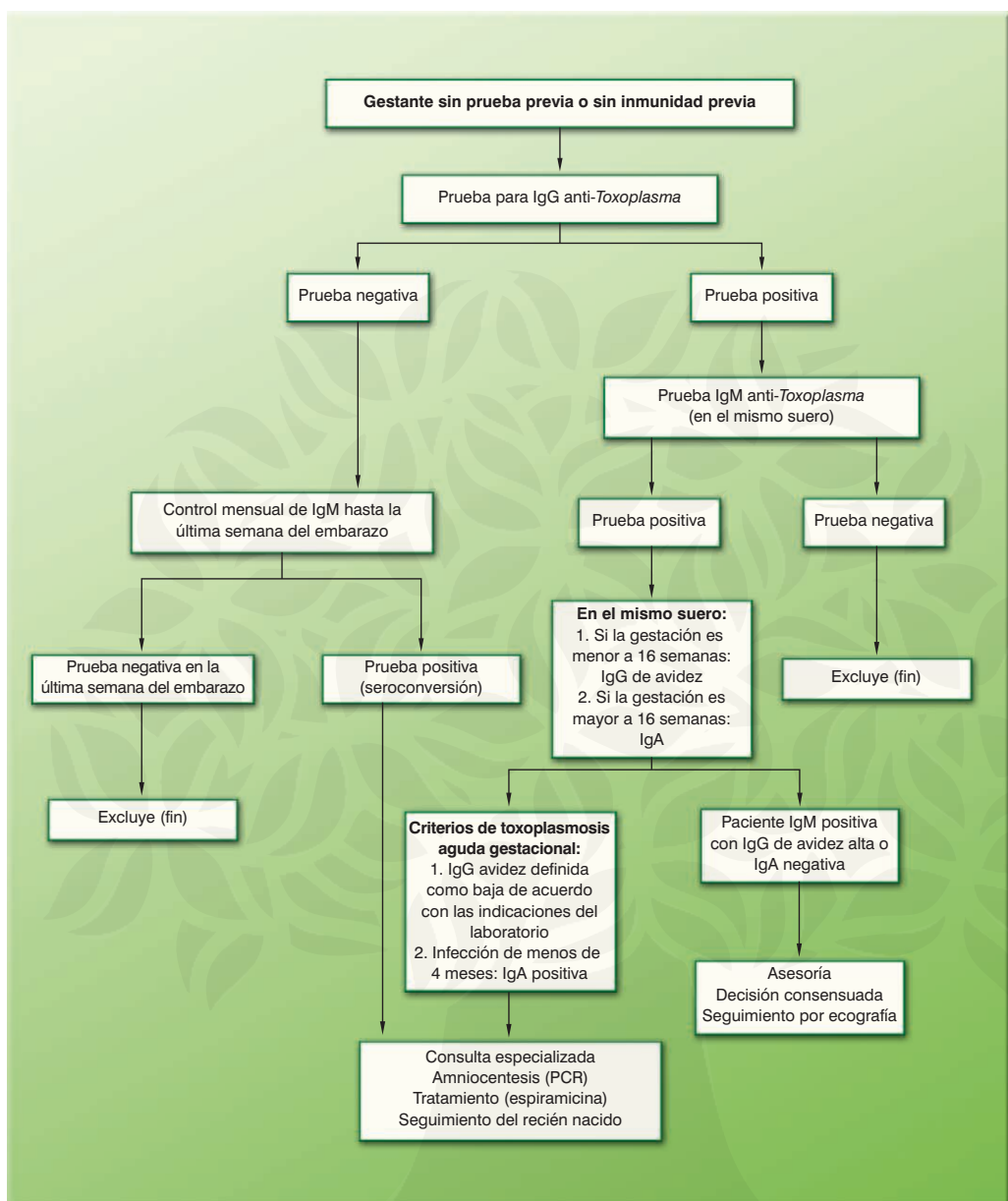
El diagnóstico de la toxoplasmosis también puede requerir algunas pruebas complementarias de acuerdo con los órganos afectados, así por ejemplo, para la encefalitis toxoplásmica se utiliza la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear, y para la toxoplasmosis ocular se utiliza la evaluación exhaustiva del fondo de ojo realizada por un especialista bien entrenado. Las principales indicaciones de las pruebas diagnósticas para *T. gondii* se describen en la **tabla 3**.

## Tratamiento

*T. gondii* es un parásito biológicamente bien adaptado a sus hospederos, se establece una relación en la que el parásito se replica hasta garantizar un estado de latencia que no amenaza la supervivencia del hospedero. En el hombre sólo se observan manifestaciones clínicas importantes en pacientes con déficit o inmadurez en la inmunidad celular y en los casos en los que el parásito se aloja en la retina. Esto significa que usualmente no se requiere el tratamiento de la infección adquirida en individuos inmunocompetentes.

Algunos de los medicamentos disponibles contra el parásito son la pirimetamina, la sulfadiazina, la espiramicina y la clindamicina, ellos controlan parcialmente la replicación de los taquizoitos pero no evitan la formación de quistes tisulares ni tienen acción sobre los existentes.





**Figura 7.** Flujograma diagnóstico y terapéutico para la toxoplasmosis durante el embarazo. Tomado de **Asociación Colombiana de Infectología**. Guía de práctica clínica para toxoplasmosis durante el embarazo y toxoplasmosis congénita en Colombia. Infectio 2007; 3: 129-141 [54].

El tratamiento está indicado en los casos de infección aguda complicada [55], gestantes con primoinfección [56], infección congénita activa [57, 58], toxoplasmosis ocular activa [59], inmunosuprimidos con infección aguda o con reactivación de la infección crónica [60, 61].

## Prevención

La prevención de la infección aguda por *T. gondii* es fundamental en gestantes seronegativas, en pacientes con inmunosupresión celular, como es el caso de las personas VIH positivas, en los

**Tabla 3.** Utilidad de las pruebas diagnósticas para *Toxoplasma gondii*

Escenario clínico	Prueba diagnóstica
Hospedero inmunocompetente	Anticuerpos IgG e IgM
Hospedero inmunocomprometido	Serología (IgG e IgM). Si hay sospecha de reactivación, se debe tomar una nueva muestra e idealmente hacer PCR
Madres gestantes	Anticuerpos IgG para verificar inmunidad previa y riesgo. En caso de sospecha de infección aguda, anticuerpos IgG e IgM, seguidos de IgG de avidéz si la IgM es positiva. Si la IgM es negativa, descarta la infección aguda en los dos primeros trimestres
Toxoplasmosis congénita	Serología (IgG, IgM e IgA) en el recién nacido y en la madre. PCR de muestras del recién nacido (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo)
Toxoplasmosis ocular	Serología (IgG e IgM). PCR de humor vítreo y acuoso

Convenciones: PCR: reacción en cadena de la polimerasa

receptores de transplantes y en los pacientes con leucemia o linfoma, entre otros. Así mismo, en los inmunosuprimidos con infección crónica debe establecerse la profilaxis farmacológica de los episodios de reactivación.

Las medidas preventivas dirigidas al hospedero definitivo buscan minimizar su contacto con *T. gondii*, para lo cual es recomendable suministrar a los gatos domésticos solamente alimentos procesados y evitar que salgan de cacería. Debe resaltarse que una vez infectado, el gato sólo elimina los ooquistes durante la fase aguda de la infección (unos pocos días), hasta cuando se establece la inmunidad celular específica. Por ello no es ético ni epidemiológicamente útil el sacrificio de gatos con el fin de reducir la incidencia de la toxoplasmosis humana.

En términos generales, para prevenir la toxoplasmosis humana se recomienda evitar el consumo de carne de porcinos, ovinos, caprinos y bovinos cruda o con cocción deficiente; así mismo, los productos cárnicos crudos procedentes de estas especies animales deben manipularse con guantes. Se deben lavar con abundante agua y soluciones desinfectantes apropiadas las frutas, verduras y demás alimentos destinados a consumo sin cocción. Las personas de los grupos de riesgo deben utilizar guantes para manipular las cajas donde duermen y defecan los gatos, de igual manera está indicado en ellas el uso de guantes para las labores de jardinería. Finalmente, el control prenatal oportuno y de calidad constituye una de las estrategias más eficaces para reducir los casos de toxoplasmosis congénita.

## Conclusión

La toxoplasmosis, en particular la encefalitis por *T. gondii*, es una enfermedad que ha cobrado mayor importancia en los últimos años con el aumento de las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana y de las que reciben terapia inmunosupresora por diferentes causas. Las pruebas para el diagnóstico de la infección y su interpretación varían dependiendo del escenario clínico de la enfermedad. Es importante recordar que unas medidas de prevención apropiadamente aplicadas disminuyen los riesgos de transmisión de la enfermedad y que no es el contacto directo con el gato lo que aumenta el riesgo de infección por *T. gondii*, sino la exposición a la materia fecal de un gato, usualmente joven, que esté excretando ooquistes en determinado momento. En tanto los gatos no se alimenten con carne cruda, ellos mismos tendrán un riesgo muy bajo de contraer la infección.

**Summary:** Toxoplasmosis is a worldwide zoonosis caused by *Toxoplasma gondii*, an intracellular parasite of numerous tissues, particularly skeletal muscle, intestine and nervous tissue. The cycle includes an intestinal phase (sexual) in domestic cats and other felines, and an extraintestinal phase (asexual) in cats and non-cats. The

extraintestinal phase may occur in warm-blood hosts, including humans, where the disease toxoplasmosis is evident. Humans become infected through ingestion of poorly cooked meat that contains cysts of *T. gondii* and also via oocyst ingestion from cat feces. The risk of congenital infection in a woman who was *Toxoplasma*-free before her pregnancy, can go as high as 90% during the third trimester, if not treated. In immunocompromised individuals such as AIDS patients, a latent infection can reactivate causing severe illness and even death. An adequate use and interpretation of laboratory tests can be very useful in a disease with different clinical scenarios.

**Key words:** *Toxoplasma gondii*, epidemiology, clinic, diagnosis, prevention.

**Giraldo M.** Toxoplasmosis. Medicina & Laboratorio 2008; 14: 359-375.

Module 12 (Parasitology), number 5. Editora Médica Colombiana S.A., 2008®.

Received on June 10, 2008; accepted on July 8, 2008.

## Bibliografía

1. **Boehringer EG, Fornari OE, Boehringer IK.** The first case of *Toxoplasma gondii* in domestic ducks in Argentina Avian Dis 1962; 6: 391-396.
2. **Moulin AM.** Historical introduction: the Institut Pasteur's contribution. Res Immunol 1993; 144: 8-13.
3. **Savva D.** *Toxoplasma*. In Myint S and Cann A, eds. Molecular and cell biology of opportunistic infections in AIDS; London. 1992; 163-185.
4. **Howe DK, Summers BC, Sibley LD.** Acute virulence in mice is associated with markers on chromosome VIII in *Toxoplasma gondii*. Infect Immun 1996; 64: 5193-5198.
5. **Sibley LD, Howe DK.** Genetic basis of pathogenicity in toxoplasmosis. Curr Top Microbiol Immunol 1996; 219: 3-15.
6. **Toro-Montoya AI.** Toxoplasmosis. Medicina & Laboratorio 1995; 5: 129-141.
7. **Montoya JG, Liesenfeld O.** Toxoplasmosis. Lancet 2004; 363: 1965-1976.
8. **Bahia-Oliveira LM, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Orefice F, Addiss DG.** Highly endemic, water-borne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. Emerg Infect Dis 2003; 9: 55-62.
9. **Jones J, Lopez A, Wilson M.** Congenital toxoplasmosis. Am Fam Physician 2003; 67: 2131-2138.
10. **Gross U, Bohne W, Soete M, Dubremetz JF.** Developmental differentiation between tachyzoites and bradyzoites of *Toxoplasma gondii*. Parasitol Today 1996; 12: 30-33.
11. **Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA.** Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 267-299.
12. **Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB.** *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. Am J Epidemiol 2001; 154: 357-365.
13. **Rosso F, Les JT, Agudelo A, Villalobos C, Chaves JA, Tunubala GA, et al.** Prevalence of infection with *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Cali, Colombia, South America. Am J Trop Med Hyg 2008; 78: 504-508.
14. **Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al.** Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Bmj 2000; 321: 142-147.
15. **Vogel N, Kirisits M, Michael E, Bach H, Hostetter M, Boyer K, et al.** Congenital toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. Clin Infect Dis 1996; 23: 1055-1060.
16. **Brenier-Pinchart MP, Garban F, Fricker-Hidalgo H, Richard MJ, Makowski C, Pelloux H.** Avoidance of *Toxoplasma gondii* transmission from a recently infected donor to the recipient of hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2005; 35: 735-736.
17. **Mayes JT, O'Connor BJ, Avery R, Castellani W, Carey W.** Transmission of *Toxoplasma gondii* infection by liver transplantation. Clin Infect Dis 1995; 21: 511-515.
18. **Signorini L, Gulletta M, Coppini D, Donzelli C, Stellini R, Manca N, et al.** Fatal disseminated toxoplasmosis during primary HIV infection. Curr HIV Res 2007; 5: 273-274.
19. **Siegel SE, Lunde MN, Gelderman AH, Halterman RH, Brown JA, Levine AS, et al.** Transmission of toxoplasmosis by leukocyte transfusion. Blood 1971; 37: 388-394.
20. **Bhopale GM.** Pathogenesis of toxoplasmosis. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2003; 26: 213-222.

21. **Liesenfeld O.** Immune responses to *Toxoplasma gondii* in the gut. *Immunobiology* 1999; 201: 229-239.
22. **Su C, Howe DK, Dubey JP, Ajioke JW, Sibley LD.** Identification of quantitative trait loci controlling acute virulence in *Toxoplasma gondii*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 10753-10758.
23. **Suzuki Y, Wong SY, Grumet FC, Fessel J, Montoya JG, Zolopa AR, et al.** Evidence for genetic regulation of susceptibility to toxoplasmic encephalitis in AIDS patients. *J Infect Dis* 1996; 173: 265-268.
24. **McCabe RE, Remington JS.** *Toxoplasma gondii*. In Mandell, Douglas and Bennet, eds. Principles and practice on infection disease. 1990; 2090-2103.
25. **Gazzinelli RT, Denkers EY, Sher A.** Host resistance to *Toxoplasma gondii*: model for studying the selective induction of cell-mediated immunity by intracellular parasites. *Infect Agents Dis* 1993; 2: 139-149.
26. **Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, Lepore C, Antoniskis D, Bosler EM, et al.** Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med* 1993; 329: 995-1000.
27. **Porter SB, Sande MA.** Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1643-1648.
28. **Elsheikha HM.** Congenital toxoplasmosis: priorities for further health promotion action. *Public Health* 2008; 122: 335-353.
29. **Gay-Andrieu F, Marty P, Pialat J, Sournies G, Drier de Laforte T, Peyron F.** Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of an ultrasound follow-up. *Prenat Diagn* 2003; 23: 558-560.
30. **Alford CA, Jr., Stagno S, Reynolds DW.** Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory, and therapeutic considerations, with special reference to subclinical disease. *Bull N Y Acad Med* 1974; 50: 160-181.
31. **Alexander J, Scharton-Kersten TM, Yap G, Roberts CW, Liew FY, Sher A.** Mechanisms of innate resistance to *Toxoplasma gondii* infection. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997; 352: 1355-1359.
32. **Dzierszinski FS, Hunter CA.** Advances in the use of genetically engineered parasites to study immunity to *Toxoplasma gondii*. *Parasite Immunol* 2008; 30: 235-244.
33. **Gazzinelli RT, Wysocka M, Hayashi S, Denkers EY, Hieny S, Caspar P, et al.** Parasite-induced IL-12 stimulates early IFN- $\gamma$  synthesis and resistance during acute infection with *Toxoplasma gondii*. *J Immunol* 1994; 153: 2533-2543.
34. **Lang C, Gross U, Luder CG.** Subversion of innate and adaptive immune responses by *Toxoplasma gondii*. *Parasitol Res* 2007; 100: 191-203.
35. **Gazzinelli RT, Amichay D, Sharton-Kersten T, Grunwald E, Farber JM, Sher A.** Role of macrophage-derived cytokines in the induction and regulation of cell-mediated immunity to *Toxoplasma gondii*. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 219: 127-139.
36. **Hunter CA, Suzuki Y, Subauste CS, Remington JS.** Cells and cytokines in resistance to *Toxoplasma gondii*. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 219: 113-125.
37. **Gazzinelli R, Xu Y, Hieny S, Cheever A, Sher A.** Simultaneous depletion of CD4+ and CD8+ T lymphocytes is required to reactivate chronic infection with *Toxoplasma gondii*. *J Immunol* 1992; 149: 175-180.
38. **Sharma SD.** Immunology of toxoplasmosis. In Wyler DJ, ed. *Modern parasite biology cellular, immunological and molecular aspects*. Freeman and Company; USA. 1990; 184-199.
39. **Mineo JR, Camargo ME, Ferreira AW.** Enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to *Toxoplasma gondii* polysaccharides in human toxoplasmosis. *Infect Immun* 1980; 27: 283-287.
40. **Sharma SD, Mullenax J, Araujo FG, Erlich HA, Remington JS.** Western Blot analysis of the antigens of *Toxoplasma gondii* recognized by human IgM and IgG antibodies. *J Immunol* 1983; 131: 977-983.
41. **Montoya JG.** Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002; 185 Suppl 1: S73-82.
42. **Handman E, Goding JW, Remington JS.** Detection and characterization of membrane antigens of *Toxoplasma gondii*. *J Immunol* 1980; 124: 2578-2583.
43. **Huskinson J, Stepick-Biek PN, Araujo FG, Thulliez P, Suzuki Y, Remington JS.** *Toxoplasma* antigens recognized by immunoglobulin G subclasses during acute and chronic infection. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2031-2038.
44. **Chardes T, Bout D.** Mucosal immune response in toxoplasmosis. *Res Immunol* 1993; 144: 57-60.
45. **Decoster A.** Detection of IgA anti-P30 (SAG1) antibodies in acquired and congenital toxoplasmosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 219: 199-207.
46. **Sabin AB, Feldman HA.** Dyes as Microchemical Indicators of a New Immunity Phenomenon Affecting a Protozoan Parasite (*Toxoplasma*). *Science* 1948; 108: 660-663.
47. **Switaj K, Master A, Skrzypczak M, Zaborowski P.** Recent trends in molecular diagnostics for *Toxoplasma gondii* infections. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 170-176.
48. **Gómez-Marín JE.** Diagnóstico de la toxoplasmosis humana: nuevos conceptos y técnicas. *Medicina & Laboratorio* 2000; 9: 167-185.
49. **Lappalainen M, Hedman K.** Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. *Ann Ist Super Sanita* 2004; 40: 81-88.
50. **Roberts A, Hedman K, Luyasu V, Zufferey J, Bessieres MH, Blatz RM, et al.** Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *Toxoplasma gondii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 467-474.
51. **Tamma P.** Toxoplasmosis. *Pediatr Rev* 2007; 28: 470-471.



52. **Remington JS, Thulliez P, Montoya JG.** Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 941-945.
53. **Ciardelli L, Meroni V, Avanzini MA, Bollani L, Tinelli C, Garofoli F, et al.** Early and accurate diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 125-129.
54. **Asociación Colombiana de Infectología.** Guía de práctica clínica para toxoplasmosis durante el embarazo y toxoplasmosis congénita en Colombia. *Infectio* 2007; 3: 129-141.
55. **Pradhan S, Yadav R, Mishra VN.** Toxoplasma meningoencephalitis in HIV-seronegative patients: clinical patterns, imaging features and treatment outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101: 25-33.
56. **Lefevre-Pettazoni M, Bissery A, Wallon M, Cozon G, Peyron F, Rabilloud M.** Impact of spiramycin treatment and gestational age on maturation of *Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity in pregnant women. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 239-243.
57. **Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R.** Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007; 369: 115-122.
58. **a** Positive benefit of postnatal treatment in congenital toxoplasmosis. *Arch Dis Child* 2007; 92: 88-89.
59. **Aggio FB, Muccioli C, Belfort R, Jr.** Intravitreal triamcinolone acetonide as an adjunct in the treatment of severe ocular toxoplasmosis. *Eye* 2008;
60. **Caramello P, Brancale T, Forno B, Lucchini A, Pollono AM, Ullio A, et al.** Relapse of Toxoplasma encephalitis and susceptibility to pyrimethamine: lack of evidence of treatment-induced resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2371-2372.
61. **Schurmann D, Grobusch MP, Ruf B.** Rifabutin appears to be a promising agent for combination treatment of AIDS-related toxoplasma encephalitis. *J Infect* 1998; 36: 352-353.



Parque Nacional Natural de los Nevados, Caldas. 2008  
Alejandro Campuzano Zuluaga