



Encefalitis por *Toxoplasma gondii* en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana

Toxoplasma gondii encephalitis in patients with human immunodeficiency virus



¹Dra. Fiorella Coto Freund

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-2775-2339>

²Dr. Fabián Murillo Barquero

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-1911-1443>

³Dr. Sebastián Miguel Rocha Monge

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-6755-986X>

Recibido
27/08/2021

Corregido
11/09/2021

Aceptado
20/09/2021

RESUMEN

Los pacientes seropositivos con conteos de CD4 menores a 100 células/microL que no cuentan con un tratamiento antirretroviral adecuado tienen hasta un 30% de probabilidad de contagio por *Toxoplasma gondii*, un parásito oportunista que puede producir complicaciones oftálmicas, neurológicas y en raras ocasiones sistémicas. Se debe sospechar afectación a nivel de sistema nervioso central en el contexto de pacientes positivos por virus de inmunodeficiencia humana, inmunocomprometidos, con síntomas neurológicos que sugieran compromiso a nivel central; para los cuales, los estudios por imagen serán los de primera elección para obtener un diagnóstico rápido y oportuno, que permita iniciar lo antes posible un régimen terapéutico adecuado.

PALABRAS CLAVE: toxoplasmosis; *Toxoplasma gondii*; virus inmunodeficiencia humana; encefalitis.

ABSTRACT

Seropositive patients with CD4 counts less than 100 cells/microL who do not have adequate antiretroviral treatment have up to a 30% probability of being infected with *Toxoplasma gondii*, an opportunistic parasite that can cause ophthalmic, neurological, and rarely systemic complications. Central nervous system involvement should be suspected in the context of



human immunodeficiency virus positive, immunocompromised patients with neurological symptoms suggesting central level involvement; for which, imaging studies will be the first choice to obtain a rapid and timely diagnosis, which allows an adequate therapeutic regimen to be started as soon as possible.

KEYWORDS: toxoplasmosis; *Toxoplasma gondii*; human immunodeficiency virus; encephalitis.

¹Médica general, graduada de la Universidad Autónoma de Centroamérica (UACA). Cód. [MED16940](#). Correo: fiocotof24@gmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad Autónoma de Centroamérica (UACA). Cód. [MED16937](#). Correo: fabianmurillo360@gmail.com

³Médico general, graduado de la Universidad Autónoma de Centroamérica (UACA). Cód. [MED16548](#). Correo: sebasr-m@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una patología a nivel mundial, causada por un parásito intracelular conocido como *Toxoplasma gondii*. Este microorganismo existe en tres formas fundamentales: taquizoitos, bradizoitos y ooquiste. El taquizoito consiste en la forma capaz de replicarse, el cual es el causante de la fase activa de la enfermedad. El bradizoito es la forma no replicante, y responsable de la fase latente de la toxoplasmosis. El ooquiste es el organismo en su fase infecciosa, que se deposita en las heces de los felinos, en cuyo intestino se lleva a cabo toda su fase reproductiva (1). La infección es adquirida por los seres humanos al ingerir directamente ooquistes de heces de gato, o por la ingestión de bradizoitos en carne mal cocinada de animales en fase latente de la enfermedad. Usualmente en pacientes inmunocompetentes, la enfermedad aguda se manifiesta como síntomas constitucionales e incluso asintomáticos. Sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos, que cuentan con la enfermedad latente, esta se puede reactivar y presentar afecciones en sistemas nervioso central (2). Este escrito busca hacer un repaso de los mecanismos infecciosos del *Toxoplasma*

gondii, los síntomas y signos clínicos y radiológicos que pueden presentar las personas infectadas, y cuáles son los esquemas terapéuticos utilizados en la actualidad para combatir la encefalitis provocada por este parásito. Todo esto en el contexto del paciente portador del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

MÉTODO

Para este artículo se realizó una recopilación por medio de las principales bases de datos científicas disponibles en línea (PubMed, SCIELO, UpToDate), de diferentes artículos publicados en revistas médico-científicas (New England Journal of Medicine, The Lancet), y de las Guías para la Prevención y Tratamiento de Infecciones Oportunistas en Adultos y Adolescentes Infectados con VIH. Todas estas fuentes cumpliendo el requisito de contener la información más actualizada sobre el tema.

EPIDEMIOLOGÍA

Las personas con el VIH que no se encuentran en control médico, con sus respectivos antirretrovirales o no cuentan con un diagnóstico de su patología, pueden presentar enfermedades oportunistas, como la toxoplasmosis. La probabilidad de

desarrollar toxoplasmosis reactivada alcanza el 30%, en pacientes con conteos de CD4 inferior a 100 células/microL (3).

La evidencia señala que existe mayor prevalencia de infección por toxoplasmosis en Oriente Medio, África, y América Latina; mientras que se ha encontrado una menor prevalencia en países de Asia y Europa. Dentro de los países con mayor prevalencia se encuentra Ghana (80%), Etiopía (65.8%), Tanzania (57.7%), Brasil (52.6%) e Irán (50%) (4).

El parásito se divide en tres genotipos (I, II y III), los cuales prevalecen en distintas áreas geográficas. En distintas partes de Europa el genotipo II se presenta en aproximadamente un 90% de la población, quienes cursan la mayoría de las veces asintomáticos. Mientras que en Centroamérica y Sur América prevalecen múltiples genotipos con sintomatología más severa (5).

Los felinos son el único animal que pueden finalizar el ciclo reproductivo del parásito. El proceso inicia cuando el animal ingiere cualquiera de las tres formas existentes del parásito, el cual se deposita en las células epiteliales intestinales para comenzar su proceso de reproducción, para posteriormente expulsar por las heces los ooquistes infectantes. Estos ooquistes son posteriormente ingeridos por mamíferos y aves, invaden el epitelio intestinal del huésped y se diseminan a diferentes partes del cuerpo hasta encontrar una célula nucleada donde se deposita y permanece inactiva por el resto de la vida del huésped (6).

Los mecanismos de diseminación sistémica y penetración cerebral en los humanos se encuentran desconocidos, sin embargo, se han realizado estudios en roedores, donde se ha observado que posterior a la infección intraperitoneal, rápidamente los parásitos se movilizan a los nódulos linfáticos

mesentéricos, facilitando su propagación por el torrente sanguíneo. De este modo los taquizoitos pueden infectar a diferentes formas de leucocitos y estos facilitan el transporte a los tejidos periféricos, como también atravesar la barrera hematoencefálica (7).

Existen 4 formas de adquirir el *Toxoplasma gondii* en los humanos. La ya descrita, por ingestión directa del ooquiste en alimentos o agua contaminados con heces de animal felino; por ingestión de carne con una cocción inadecuada de animales con infección en fase latente; por transmisión vertical de madre infectada al feto; por último, transmisión por medio de un órgano trasplantado de una persona infectada con el parásito (6).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La principal presentación cerebral en pacientes con infección oportunista por toxoplasmosis es una encefalitis, la cual puede ser focal o en mayor proporción multifocal, se puede manifestar en el paciente como cefalea, alteración en el estado de la consciencia, trastornos motores, letargia, afectación de pares craneales, alteraciones visuales y fiebre. Siendo la cefalea, la fiebre y los déficits focales los más prevalentes. Además, se pueden presentar síntomas psiquiátricos como cambios de comportamiento y psicosis. Ante la falta de tratamiento y la progresión de la enfermedad los síntomas pueden evolucionar a convulsiones, estupor, coma y finalmente desencadenar en la muerte (8). La encefalitis por *Toxoplasma* es la causa más frecuente de lesiones espacio ocupantes en los individuos con infección por VIH y debe ser la primera sospecha en este tipo de pacientes que presentan alteraciones en su estado neurocognitivo (1).

Con menos frecuencia, pero no menos importante, la toxoplasmosis puede causar síntomas extra cerebrales. La neumonitis es una patología, donde pueden presentar síntomas como disnea, fiebre y tos no productiva, con hallazgos radiológicos de infiltrados reticulonodulares, que en algunas ocasiones se puede confundir con *Pneumocystis jirovecii*. También pueden presentar alteraciones oftalmológicas, la coriorretinitis, que se manifiesta con dolor ocular y disminución de la agudeza visual; al examen físico se pueden observar lesiones algodonosas blanco-amarillentas en una distribución no vascular (3).

DIAGNÓSTICO

Para realizar un diagnóstico definitivo de encefalitis por *Toxoplasma gondii* se requiere de la clínica, conteos de CD4, estudios de imagen, donde se puedan observar una o varias masas encefálicas y por último realizar una biopsia. Sin embargo, en la mayoría de los casos el diagnóstico no requiere la confirmación por métodos anatomopatológicos. El examen de líquido cefalorraquídeo no es de utilidad debido a que las lesiones del parénquima cerebral pueden no haber invadido el espacio subaracnoideo. Si los criterios mencionados anteriormente (clínica, estudios radiológicos, laboratorios) se encuentran presentes hay un 90% de probabilidad que estemos ante una encefalitis por *Toxoplasma* (3,9).

Estudios de imagen

Al momento de realizar estudios radiológicos, la resonancia magnética (RM) es el estudio de elección, ya que posee una mayor sensibilidad que la tomografía axial computarizada (TAC) para el diagnóstico en lesiones cerebrales en pacientes inmunocomprometidos. Sin embargo, la

TAC está a mayor disposición en la mayoría de los centros médicos y servicios de emergencias. Por lo que la RM debe ser utilizada ante casos en que las imágenes de la TAC no son del todo concluyentes.

Los hallazgos típicos en estudios de RM y TAC en pacientes con Toxoplasmosis cerebral son lesiones múltiples en anillo, que suelen presentarse principalmente en ganglios basales (48%), lóbulo frontal (37%) y parietal (37%) con edema circundante. Adicionalmente, pero en menor proporción pueden estar presentes en lóbulos occipital, temporal y en tallo cerebral (6).

Cuando se va a valorar un TAC o RM de un paciente con sospecha de encefalitis por *Toxoplasma*, existen dos signos radiológicos que a pesar de tener baja sensibilidad son de utilidad por su alta especificidad para esta enfermedad. El “signo de diana excéntrico” consiste en una zona en forma de anillo con realce periférico que contiene un pequeño nódulo excéntrico en la pared y se observa en menos del 30% de los casos. El otro signo radiológico utilizado es el “signo de diana concéntrico”, dicho signo fue descrito más recientemente que el anterior, pero se cree que posee mayor especificidad. Este signo consiste en una imagen que alterna hipo e hiperdensidades (10). Es importante hacer una diferenciación de estos dos signos con el “signo de diana”, en el cual se observa una calcificación circular con un nódulo ubicado en la parte central, a diferencia del signo de diana excéntrico cuyo nódulo se ubica unido a la pared del anillo. Este signo es característico en el tuberculoma de sistema nervioso central y raramente se ve en otras enfermedades como la toxoplasmosis cerebral (6).

- **Serologías:** la mayoría de los pacientes que cuentan con una encefalitis por *Toxoplasma gondii*, presentan serologías positivas por anti-toxoplasma

IgG, mientras que anti-toxoplasma IgM usualmente se encuentran ausentes, es por esta razón que las serologías no distinguen entre la infección actual o pasada. Por otro lado, es menos probable que las personas con anticuerpos negativos cuenten con esta patología, sin embargo, no excluye la posibilidad (3,11).

- **Reacción en cadena de la polimerasa**
En los últimos años, los laboratorios han mejorado su sistema de detección para *Toxoplasma gondii*, aumentando la sensibilidad en las pruebas séricas. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que se procesaba en años anteriores utilizaba el gen B1 de dicho parásito, por lo que los rangos de sensibilidad eran muy bajos (55%), permitiendo gran cantidad de falsos negativos. Es por este motivo, que actualmente se utiliza la secuencia de REP-529, sin embargo, a pesar de esta mejoría, siempre existe la posibilidad de contar con falsos negativos (12).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los pacientes VIH positivos que cuenten con cambios en su estado mental, se les debe realizar estudios de imagen y conteos de CD4, ya que dependiendo de su resultado se pueden valorar distintas etiologías (13):

- **CD4 > 500/microL:** tumor cerebral benigno o maligno, metástasis.
- **CD4 200-500/microL:** se pueden observar desordenes motores o cognitivos, en ausencia de lesiones focales.
- **CD4 < 200/microL:** infecciones oportunistas (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Salmonella*, *Aspergillus*,

Nocardia, *Rhodococcus*, *Listeria*, *Cryptococcus*), linfoma.

- **CD4 < 50/microL:** Citomegalovirus.

Cabe destacar que algunas características, tales como el tamaño y la localización de la lesión pueden guiar al profesional en salud a tener un mejor panorama de la patología. Por ejemplo, lesiones que se encuentren en el cuerpo calloso, periventriculares o cerca del canal ependimario hacen pensar en tumores como linfomas, por otro lado, lesiones de origen infeccioso se encuentran frecuentemente en fosa posterior. También es importante mencionar que las lesiones mayores a 4 cm suelen ser de origen tumoral (14).

TRATAMIENTO

El tratamiento para la encefalitis por *Toxoplasma gondii*, va a constar de antibióticos para su fase aguda y de mantenimiento, así como de un control adecuado con antirretrovirales, para mejorar el sistema inmune (3).

Fase aguda de tratamiento

El régimen terapéutico agudo inicial consiste en una combinación de pirimetamina, con sulfadiazina y leucovorina. La pirimetamina es un antiparasitario usado también para el tratamiento de la malaria, que posee una gran efectividad para penetrar el parénquima cerebral, se utiliza en combinación con leucovorina ya que este último disminuye la posibilidad de toxicidad hematológica que se ha asociado al uso de pirimetamina (7). Existe la posibilidad de usar clindamicina como alternativa secundaria a la sulfadiazina en pacientes que hayan presentado alergia a las sulfas o por fallo terapéutico a la primera línea de tratamiento (6). Se ha

estudiado el uso de trimetoprima-sulfametoxazol como otra alternativa al tratamiento de la encefalitis por *Toxoplasma*, demostrando una gran efectividad en reducir el tamaño de las lesiones cerebrales y con gran tolerancia. Por lo que se convierte en una opción válida en caso de no disponer de pirimetamina. En aras de comparar los tres regímenes terapéuticos más utilizados para el tratamiento de la toxoplasmosis cerebral, se ha encontrado que, en temas de eficacia para la mejoría clínica y radiológica del paciente, ninguno ha demostrado ser superior al otro, además de ser similarmente seguros. En cuanto a efectos adversos, la disfunción hepática fue más común en pacientes que utilizaron pirimetamina-sulfadiazina, en comparación con pirimetamina-clindamicina (15). La respuesta clínica al tratamiento agudo suele observarse a los 14 días de iniciados los medicamentos, sin embargo, el tratamiento debe continuar por al menos 6 semanas. Es útil monitorear esta primera etapa, con imágenes cerebrales seriadas, ya que el seguimiento con anticuerpos IgG, no son de utilidad. Posteriormente, para suprimir la infección de forma completa, se debe dar paso a la terapia de mantenimiento.

Fase de mantenimiento de tratamiento

El tratamiento de mantenimiento usualmente inicia posterior a las 6 semanas, en pacientes que cuentan con mejoría clínica y radiológica. Los regímenes terapéuticos en esta fase son los mismos que se mencionaron anteriormente, sin embargo, la dosis se reduce en algunos medicamentos. Se puede llegar a discontinuar este tratamiento, cuando el paciente se encuentre asintomático, en control con antirretrovirales y un conteo de CD4 > 200 células/microL por al menos 6 meses, de no ser así, este régimen permanecerá igual. Es importante mencionar que, durante esta fase, las imágenes radiológicas, no son de utilidad (7).

PREVENCIÓN

En las últimas décadas el conocimiento del comportamiento biológico y epidemiológico del *Toxoplasma gondii* ha incrementado, esto ha colaborado a conseguir un adecuado control de la enfermedad e incluso prevenir que esta ocurra. Las medidas preventiva contra esta infección se enfocan en limitar el contacto con las vías conocidas de

Tabla 1. Tratamiento farmacológico según la fase

	Dosis de fase inicial	Dosis de fase de mantenimiento
Sulfadiazina	<ul style="list-style-type: none">• 1000 mg 4 veces al día (< 60 kg)• 1500 mg 4 veces al día (> 60 kg)	<ul style="list-style-type: none">• 2000-4000 mg dividido en 2 o 4 dosis al día
Pirimetamina	<ul style="list-style-type: none">• Dosis de carga 200 mg• 50 mg/día (< 60 kg)• 75 mg/día (>60 kg)	<ul style="list-style-type: none">• 25-50 mg/día
Leucovorin	<ul style="list-style-type: none">• 10-25 mg/día	<ul style="list-style-type: none">• 10-25 mg/día

Fuente. Gandhi RT. Toxoplasmosis in patients with HIV. 2021

transmisión y reducir la exposición a los estadios infecciosos del parásito.

Como ya fue mencionado, los seres humanos adquieren la infección al consumir alimento o agua contaminada con ooquistes provenientes de heces de felinos o por ingesta de quistes parasitarios en carne cruda o mal cocinada. Por tanto, las personas VIH positivas deben tener especial cuidado de consumir carnes adecuadamente cocinadas, evitar mariscos crudos, lavarse las manos correctamente después de tener contacto con carne cruda, evitar labores de jardinería sin guantes y lavar bien frutas y vegetales.

En el caso de pacientes seropositivos que posean gatos de mascota, la limpieza de la caja de arena debe ser delegada a una persona que no sea positiva ni esté embarazada. El animal debe permanecer en lo posible dentro de la vivienda, no darle alimentos crudos, y evitar contacto con gatos callejeros.

Sumado a estas medidas, las personas con VIH cuyo conteo de células T CD4+ sea inferior a 100/ μ L deben recibir tratamiento profiláctico para prevenir la encefalitis por *Toxoplasma*. El régimen de elección es trimetoprim / sulfametoxazol a dosis diaria. Los individuos en tratamiento, que alcancen un conteo de más de 200/ μ L por un periodo sostenido mayor a 3 meses pueden discontinuar la terapia profiláctica de manera segura. Cabe resaltar que, a pesar de todas estas medidas, no existe una intervención capaz de prevenir y evitar por completo la infección por *Toxoplasma gondii* (2).

CONCLUSIONES

La encefalitis por *Toxoplasma* es recurrente en paciente portadores de VIH con un estado de inmunosupresión marcado, constituyendo la principal causa de lesiones

espacio ocupantes en estos pacientes. Sin embargo, con los estudios adecuados y un régimen terapéutico bien establecido se puede llegar a controlar e incluso erradicar sin necesidad de ningún otro tipo de intervención. El diagnóstico temprano es de suma importancia y para esto es fundamental realizar una buena historia clínica, que incluya el historial de control de CD4+, posibles contactos con felinos o alimentos pobremente cocinados, y una descripción detallada de los síntomas y signos que presente el paciente.

Al momento de solicitar estudios complementarios, la TAC o la resonancia magnética (si está disponible) son fundamentales y suficientes para establecer un diagnóstico y comenzar el esquema de tratamiento. Una vez completado el esquema de tratamiento agudo, es importante dar continuidad con tratamiento de mantenimiento, el cual es necesario para evitar recaídas. Una vez que el paciente alcance un nivel adecuado de respuesta inmunológica, puede suspender la terapia de mantenimiento con seguridad

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Marra CM. Central nervous system infection with *Toxoplasma gondii*. *Handb Clin Neurol*. 2018;152:117–22.
2. Elsheikha HM, Marra CM, Zhu X-Q. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of cerebral toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2021;34(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00115-19>
3. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 7 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/toxoplasmosis-in-patients-with-hiv/print?search=toxoplasma>
4. Wang Z-D, Wang S-C, Liu H-H, Ma H-Y, Li Z-Y, Wei F, et al. Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected

- people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017;4(4):e177–88.
5. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 7 de julio de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/toxoplasmosis-acute-systemic-disease/print?search=toxoplasma&source=search_result&selectedTitle=1~150&u%E2%80%A6
 6. Vidal JE. HIV-related cerebral toxoplasmosis revisited: Current concepts and controversies of an old disease. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2019;18:2325958219867315.
 7. Schlüter D, Barragan A. Advances and challenges in understanding cerebral toxoplasmosis. *Front Immunol*. 2019;10:242.
 8. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf (Accessed on June 20, 2021).
 9. Elicer I. Approach to an intracranial mass in patients with HIV. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(9):43.
 10. Roche AD, Rowley D, Brett FM, Looby S. Concentric and eccentric target MRI signs in a case of HIV-associated cerebral toxoplasmosis. *Case Rep Neurol Med*. 2018;2018:1–3.
 11. Greenway MRF, Sacco KA, Burton MC. In deep: Cerebral toxoplasmosis. *Am J Med*. 2017;130(7):802–4.
 12. Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(11):662–74.
 13. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 7 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-prevention-of-opportunistic-infections-in-patients-with-hiv>
 14. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 7 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-hiv-and-central-nervous-system-lesions>
 15. Hernandez AV, Thota P, Pellegrino D, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Deshpande A, et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? *HIV Med*. 2017;18(2):115–24.