Toxoplasmosis en sistema nervioso central: revisión sobre la patología, abordaje diagnóstico y tratamiento

Toxoplasmosis in the central nervous system: Review of the pathology, diagnostic approach and treatment

Camila Pantoja-Ruiz (1), Andrea Martínez (1), Alexandra Ferreirós (1), Sonia Millán (1), Juliana Coral (1)

RESUMEN

La toxoplasmosis es una de las infecciones más comunes en humanos. Debido a la prevalencia de la coinfección con VIH, conlleva un alto impacto en los sistemas de salud. Los seres humanos pueden infectarse de toxoplasma al consumir carne mal cocinada de cordero o cerdo que contenga los quistes tisulares, o al consumir agua o alimentos contaminados con heces de gatos. Una vez presente en el humano, el *T. gondii* se multiplica en los enterocitos y se disemina por el torrente sanguíneo o linfático, parasitando las células musculares, de la retina y frecuentemente el sistema nervioso central. La técnica más usada para la detección de IgG o IgM contra toxoplasma es la técnica de Elisa. Los anticuerpos IgG pueden estar elevados sin tener una infección activa, por lo que el diagnóstico con IgM y posteriormente con test de avididad es fundamental. El líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis leve e hiperproteinorraquia. Las neuroimágenes son de alta utilidad, ya que usualmente la punción lumbar puede estar contraindicada por lesiones que producen efecto de masa. Idealmente, los pacientes deben ser valorados con resonancia magnética en la que típicamente se observan lesiones ecéntricas en ganglios basales con realce en anillo, posteriormente a la aplicación de contraste. Se debe considerar el linfoma del sistema nervioso central como diagnóstico diferencial. El tratamiento suele iniciarse de manera empírica con pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico, con evaluación de la mejoría imagenológica a los 10-14 días. Si no se encuentra disponible, es posible el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol. El inicio temprano del tratamiento antibiótico es fundamental para el buen pronóstico; en cuatro meses se observa recuperación neurológica completa en menos del 20% de los casos y a los tres años de seguimiento en aproximadamente el 30% de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: toxoplasmosis; *Toxoplasma gondii*; infecciones oportunistas; VIH; SIDA (DeCS).

SUMMARY

Toxoplasmosis is one of the most common infections in humans. Due to the prevalence of coinfection with HIV, it carries a high impact on health systems. Humans can become infected with toxoplasma by consuming undercooked lamb or pork meat that contains tissue cysts, or by consuming water or food contaminated with cat feces. Once present in humans, *T. gondii* multiplies in enterocytes and spreads through the blood or lymphatic stream, parasitizing muscle cells, the retina, and frequently the Central Nervous System. The most used technique for the detection of IgG or IgM against toxoplasma is the ELISA technique. IgG antibodies can be elevated without having an active infection, so diagnosis with IgM and later with avidity test is essential. Cerebrospinal fluid shows mild pleocytosis and hyperprotein spinal cord. Neuroimaging is highly useful, since lumbar puncture can usually be contraindicated due to lesions that produce a mass effect. Ideally, patients should be evaluated with magnetic resonance imaging, which typically shows eccentric lesions in the basal ganglia with ring enhancement after the application of contrast. Central Nervous System lymphoma should be considered as a differential diagnosis. Treatment is usually started empirically with pyrimethamine, sulfadiazine, and folic acid, with evaluation of imaging improvement at 10-14 days. If not available, treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole is possible. The early initiation of antibiotic treatment is essential for a good prognosis, in 4 months complete neurological recovery is observed in less than 20% of cases and after 3 years of follow-up in approximately 30% of patients.

KEYWORDS: toxoplasmosis; *Toxoplasma gondii*; opportunistic infections; HIV; AID (MeSH).

(1) Departamento de Neurología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia;

INTRODUCCIÓN

Toxoplasma gondii es un parásito intracelular que ocasiona infecciones zoonóticas (1). Este microorganismo es capaz de infectar animales domésticos y salvajes, así como también a la población humana (2). Los humanos adquieren la infección por medio de la ingesta de oocistos, que se encuentran en las heces felinas, o bradizoitos presentes en carne pobremente cocinada (3).

La infección aguda suele ser subclínica en la mayoría de los individuos, o bien puede presentarse con síntomas leves como malestar general, adenopatías y fiebre; rara vez se asocia con manifestaciones clínicas severas (4). La toxoplasmosis en el sistema nervioso central (SNC) ocurre casi exclusivamente por reactivación de quistes en el parénquima cerebral y puede tener consecuencias catastróficas en pacientes inmunocomprometidos, particularmente aquellos con VIH/SIDA (1).

EPIDEMIOLOGÍA

La toxoplasmosis es una de las infecciones más comunes en humanos, con una distribución mundial en la cual un tercio de la población global presenta toxoplasmosis latente.

La prevalencia de la coinfección de toxoplasmosis con VIH en países de bajos recursos es del 55%. En comparación, en países de altos recursos es de un 26% (1). Esto conlleva un alto impacto en los sistemas de salud y costos individuales. Se estima que en el 2012 los costos relacionados con la enfermedad fueron aproximadamente de tres billones de dólares en los Estados Unidos, la incidencia total anual fue de 9,832. La forma ocular y la cerebral fueron las más prevalentes de la enfermedad (2).

La seroprevalencia de *T. gondii* varía entre las diferentes regiones geográficas. El parásito es más prevalente en Europa occidental, América Latina y África.

Se han identificado factores de riesgo para contraer la enfermedad tales como comer carne pobremente cocinada o vegetales sin lavar, la edad, el sexo, la raza, el nivel educacional, el estrato socioeconómico, vivir en área rural, proximidad a gatos, embarazo, entre otros. Los factores de riesgo mencionados son en su mayoría modificables, por lo cual es de vital importancia reconocerlos y en lo posible limitar su impacto con el fin de reducir la prevalencia de *T. gondii* (2).

CICLO VITAL DE TOXOPLASMA GONDII

El ciclo de vida de *T. gondii* involucra fases reproductivas sexuales y asexuales. La fase reproductiva sexual, conocida como gametogonía, ocurre dentro de los gatos (y otros felinos), que sirven como huéspedes definitivos exclusivos de *T. gondii* (5). En el epitelio intestinal del huésped definitivo, *T.*

gondii se diferencia en gametos masculinos y femeninos, los cuales forman cigotos que abandonan el intestino del gato y se excretan con las heces en forma de oocistos. Los gatos infectados eliminan millones de oocistos durante un periodo no recurrente que dura hasta tres semanas. Dentro de dos a tres días después de la excreción, dependiendo de las condiciones ambientales, los oocistos experimentan una maduración denominada esporulación para convertirse en infecciosos (5,6). Una vez que se esporulan, los oocistos pueden sobrevivir en el medio ambiente y mantener su viabilidad durante más de un año (5).

La reproducción sexual exclusiva en el intestino felino se debe a la abundancia intrínseca de ácido linoleico secundaria a la actividad deficiente de la enzima delta-6-desaturasa que convierte el ácido linoleico en ácido araquidónico, y esta condición particular favorece la reproducción sexual y la formación de ovcistos (5).

Los mamíferos y las aves sirven como huéspedes intermediarios y transmiten los quistes tisulares tanto al huésped felino definitivo como a otros huéspedes intermediarios. Dentro de los humanos y otros huéspedes intermedios, *T. gondii* existe en la etapa de taquizoito, de proliferación más rápida, o en la etapa de bradizoito, más latente. La ingestión de quistes que contienen bradizoito en carne cruda o mal cocida u oocistos infecciosos que se excretan en materia fecal de felinos son las principales fuentes de infección (5,7).

Los seres humanos pueden infectarse al consumir carne mal cocinada que contenga quistes tisulares, en particular de cordero, cerdo, o rara vez de ternera, o bien al ingerir alimentos, agua u otros materiales contaminados con heces de gatos, o por el contacto con el área donde duerme un gato doméstico (6). En raras ocasiones la transmisión puede ser transplacentaria, si la madre se infecta durante el embarazo, o si un cuadro de inmunodeficiencia reactiva una infección previa. También se ha documentado transmisión por transfusiones de sangre o trasplantes de órganos (5). Al entrar en el intestino delgado, los bradizoitos dentro de los quistes, o los esporozoitos dentro de los oocistos esporulados, se liberan e invaden las células epiteliales intestinales, donde se diferencian en taquizoitos, que tienen la capacidad de migrar a regiones corporales distantes, incluidas regiones periféricas e inmunoprivilegiadas como el ojo, el cerebro o la placenta (6,7). A medida que invaden, los taquizoitos producen una vacuola parasitófora unida a la membrana. Dentro de este refugio protector, los taquizoitos secretan muchas moléculas efectoras, explotan los recursos metabólicos de la célula huésped y se reproducen asexualmente en un proceso conocido como endodiogenia, por el cual cada taquizoito parental se divide para formar dos taquizoitos hijos. Este proceso reproductivo en el huésped intermedio continúa hasta que la acumulación de taquizoitos recién producidos provoca la

ruptura de las células infectadas y los taquizoitos continúan con la invasión y proliferación en nuevas células (5).

Los bradizoitos se dividen lentamente y permanecen inactivos, protegidos dentro de un quiste, principalmente en el cerebro y en el músculo (esquelético y cardíaco), debido a una lenta eliminación del parásito causada por un menor recambio celular en estos tejidos. Estos bradizoitos están en el interior de los quistes tisulares que pueden evadir las respuestas inmunitarias del huésped y facilitar el establecimiento de una infección persistente a largo plazo sin causar una enfermedad manifiesta (5).

En el contexto de una respuesta inmunitaria eficiente o recibir tratamiento, el *T. gondii* establece una infección crónica en el huésped infectado como bradizoitos dentro de los quistes (6). Bajo ciertas condiciones, *T. gondii* sufre una transformación fenotípica de bradizoitos (el sello distintivo de la infección latente) a taquizoitos (asociados con la infección aguda) y esta diferenciación puede conducir a consecuencias adversas, o incluso potencialmente mortales en individuos inmunosuprimidos (5,6).

PATOGENESIS

Una vez presente en el organismo, el *T. gondii* es liberado de los bradizoitos o de los esporozoitos por el proceso digestivo normal del hospedero, y allí se multiplica en los enterocitos. Los trofozoitos formados se diseminan por el torrente sanguíneo o linfático, parasitando las células de tejidos musculares, la retina, y con mayor frecuencias el SNC; y penetran en las células por medio de hialuronidasas, lisozimas y en algunas ocasiones por fagocitosis (5).

Para que el *T. gondii* ingrese al SNC debe atravesar la barrera hematoencefálica, para lo cual se han propuesto tres mecanismos. El primero es por medio de cruce paracelular, en el cual el parásito es capaz de propulsarse entre dos células mediante motores de actina-miosina y generar un movimiento denominado “motilidad de deslizamiento”. El segundo es por cruce transcelular, en el que hay infección de una célula endotelial seguida de replicación y luego lisis celular con salida del parásito a nivel basolateral. El tercero es el mecanismo llamado “caballo de Troya”, mediante el cual una célula inmune infectada atraviesa la barrera hematoencefálica, trayendo consigo el parásito intracelular, principalmente linfocitos CD11c parasitados (8). Gracias a la activación del receptor de quimiocinas CXCR3, las quimiocinas CXCL9 y CXCL10 promueven el reclutamiento quimiotáctico de células T en el cerebro y por medio de ICAM-1 y VCAM-1 facilitan la unión de leucocitos al endotelio cerebrovascular (5).

En las células infectadas el parásito se multiplica por endodiogénesis, forma acúmulos citoplasmáticos y provoca destrucción celular asociada con una reacción inflamatoria

con participación de mononucleares y polimorfonucleares, lo cual lleva a edema tisular. Este periodo de proliferación corresponde a la fase aguda de la toxoplasmosis y es entonces cuando el parásito es más vulnerable a los fármacos (8).

La extensión de la necrosis tisular y la diseminación del parásito dependen de la eficacia del sistema inmune humoral y celular del huésped, pero incluso después de la respuesta inmunológica efectiva no se erradican los microorganismos. En los órganos infectados, desde la primera semana se forman quistes que permanecen latentes durante toda la vida, a menos que se produzca una inmunosupresión, en cuyo caso ocurre una proliferación activa de los microorganismos, con reactivación de la enfermedad local y diseminación (6,8). La localización de los quistes se encuentra con preferencia en las células del SNC, la retina y el músculo (esquelético y cardíaco). El cerebro constituye un refugio especial de los quistes, debido a que allí están protegidos de los anticuerpos por la barrera hematoencefálica; además, carece de un sistema linfático y tiene baja expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (5).

Durante la toxoplasmosis crónica la replicación del parásito se controla por medio de la respuesta inmune del huésped que induce la transformación de los taquizoitos en bradizoitos y es crucial en el mantenimiento de *T. gondii* en el estado de desarrollo tardío (6). Otra hipótesis sugiere que esta respuesta inmune controla la replicación de los taquizoitos, pero no ejerce efecto sobre los bradizoitos, los cuales son inofensivos para el huésped; por lo tanto, los parásitos se liberan continuamente de los quistes y ocasionan una amplificación constante del sistema inmunológico (5).

En pacientes inmunocompetentes, la infección aguda con toxoplasma activa una cascada de respuestas inmunes protectoras. El parásito entra a nivel del intestino y evoca la producción de anticuerpos de tipo IgA, lo que constituye más del 80% del total de anticuerpos en mucosa intestinal y ha mostrado ser un importante modulador de la protección e indicador de la infección (6,8). Si el parásito evade la respuesta inmune en la mucosa intestinal, se activan la inmunidad humoral y la celular. En la respuesta humoral, el parásito induce rápidamente niveles detectables de anticuerpos de tipo IgM e IgG en el suero. La evolución inmunológica se presenta con niveles iniciales elevados de IgM que desaparecen después de varios meses, mientras que se presenta un título de IgG ascendente durante dos o tres meses, hasta llegar o pasar de 1000 UI/mL, nivel persistente durante 6-12 meses, para después ir disminuyendo lentamente. En respuestas mayores y prolongadas se presentan títulos muy elevados durante años (9).

Sin embargo, la inmunidad mediada por células es la mayor respuesta protectora activada por el parásito. Los macrófagos se activan y se produce la fagocitosis de pará-

sitos opsonizados por anticuerpos. Estudios recientes han demostrado que si el parásito no es fagocitado y entra al macrófago por penetración activa, allí continúa su replicación (5).

Las células T son activadas por antígenos asociados con membrana o citoplasmáticos. La vía de presentación de antígenos mediada por los linfocitos CD8 + está regulada por moléculas del CMH, y, de esta forma, controlan el número de quistes de *T. gondii* que sobrevivirán. La respuesta de células T CD4 + y CD8 + es antígeno-específica y estimula la producción de varias interleuquinas (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10). Estas interleuquinas, junto a la IL-12 producida por los macrófagos, expanden células T y células asesinas naturales (NK). La IL-10 y la IL-12 parecen ser cruciales en la fase inicial de la infección y menos importantes durante la toxoplasmosis crónica. Mientras que la IL-12 desempeña un papel fundamental en el inicio de una inmunidad mediada por células, fuerte y efectiva contra los taquizoitos de *T. gondii*, la IL-10 parece modular la síntesis tanto de IL-12 como de interferón γ (IFN- γ), y evita una respuesta inmune excesiva que podría causar inflamación y daño de los tejidos del huésped. Además de la IL-12, las IL-7 y 15 parecen ser importantes durante la infección aguda regulando la producción de IFN- γ . Citocinas como el IFN- γ y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), activadores de la función de los macrófagos, son importantes en el control de la replicación de los taquizoitos durante las fases aguda y crónica de la infección (5,7).

El *T. gondii* tiene preferencia por las neuronas ya que estas, a diferencia de otros tipos de células cerebrales, no reaccionan a las citocinas inflamatorias y, por consiguiente, no inducen una fuerte respuesta inmune antiparasitaria (7). Esto es importante puesto que resulta vital mantener un equilibrio entre las respuestas inmunitarias proinflamatorias y antiinflamatorias, como un mecanismo neuroprotector, con el objetivo de contener la proliferación y reactivación del parásito, al tiempo que se limita la patología inmunológica excesiva que conduce a la destrucción del tejido, y es debido a este equilibrio que es factible la presencia de quistes latentes en el huésped (5).

Durante la reactivación de una infección latente, la producción de IFN- γ en la microglía probablemente sirve como una señal de advertencia de la presencia del parásito para las células vecinas no infectadas. Asimismo, sería una estrategia preventiva para limitar cualquier crecimiento adicional de taquizoitos en el cerebro mediante la activación de las respuestas inmunes protectoras. La señalización astrocítica del TGF- β ejerce funciones antiinflamatorias y neuroprotectoras; no obstante, durante la infección por VIH la disfunción de los astrocitos puede dar lugar a la pérdida de sus funciones protectoras y disminuir su capacidad para contrarrestar la infección (5).

DIAGNÓSTICO

El test de tinción de Sabin-Feldman es el patrón de oro para la detección serológica de anticuerpos IgG e IgM contra toxoplasma, sin embargo, esta tinción requiere el uso de taquizoitos vivos, lo que no está disponible en la mayoría de los laboratorios (10). La técnica de Elisa para la detección de IgG e IgM contra toxoplasma, por ende, es la más usada para la detección serológica (5). La IgG contra toxoplasma se eleva entre el primer y el segundo mes después de la infección y permanece alta por el resto de la vida (5). Es importante recalcar que los anticuerpos IgG contra toxoplasma pueden estar elevados sin que haya una infección activa (11). El test de avidéz, que es una modificación del test de Elisa, incorpora un agente desnaturizante con diluciones del suero para evaluar la avidéz de los anticuerpos (5). Los valores del test de avidéz son bajos en la primoinfección y van aumentando con el tiempo, por lo que son útiles para estimar el tiempo de la seroconversión (12).

El citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) usualmente muestra pleocitosis leve e hiperproteinorraquia (5). No se ha demostrado utilidad del IgG e IgM en LCR, pero sí se ha visto que la identificación de *T. gondii* en LCR es específica, aunque muy poco sensible (5). En múltiples ocasiones, la punción lumbar está contraindicada por el efecto de masa pueden producir las lesiones.

Las neuroimágenes son de gran utilidad en el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral. En el 70-80% de los pacientes con VIH y toxoplasmosis cerebral, la tomografía axial computarizada (TAC) demostrará una o varias lesiones hipodensas que realzan con contraste y generan efecto de masa, especialmente en los ganglios basales, el tálamo y la unión corticomedular (5). De manera menos frecuente, se puede encontrar ventriculitis en pacientes con VIH (13). Idealmente, los pacientes con toxoplasmosis cerebral deben ser valorados con resonancia magnética simple y contraste. Las lesiones de toxoplasmosis son típicamente en forma excéntrica con el signo de la diana, que hace referencia a una lesión con realce en anillo posteriormente a la aplicación de contraste (14). Dentro de los diagnósticos diferenciales que se deben considerar con la visualización de este tipo de lesiones en la resonancia magnética, está como primera opción el linfoma, el cual causa lesiones similares y es de difícil diferenciación solo por neuroimágenes (5).

Usualmente, el diagnóstico diferencial de los pacientes con masas cerebrales incluye neoplasias, abscesos, toxoplasmosis y tuberculosis (5). En los pacientes con IgG positivo para toxoplasma con CD4 menores de 200 células por mililitro que no están recibiendo profilaxis, se debe considerar la toxoplasmosis cerebral como altamente posible y se debe comenzar tratamiento empírico (15). Si bien la PCR positiva para toxoplasmosis en LCR es útil para el diagnós-

tico, en múltiples ocasiones el efecto de masa contraindica su realización (16). Por lo anterior, la mejoría radiológica entre 10 y 14 días después de inicio del tratamiento es la herramienta usual para confirmar el diagnóstico (17). Si a pesar de lo anterior no se tiene seguridad del diagnóstico, se recomienda la biopsia de la lesión (17).

TRATAMIENTO

No existen medicamentos que puedan erradicar los quistes de *T. gondii* (18). En la actualidad, los tratamientos pueden manejar las infecciones agudas y las reactivaciones, ambas causadas por taquizoítos (5). Si el tratamiento se ve retrasado, existe una alta probabilidad de aumentar la mortalidad, en especial en personas inmunocomprometidas (5). El tratamiento de la toxoplasmosis en el SNC consiste en la etapa primaria y la terapia continuada supresora, que se continúa hasta que haya una reconstitución del sistema inmune (3).

La terapia primaria consiste en el uso combinado de pirimetamina (carga de 200 mg, posteriormente 50-75 mg vía oral por día), sulfadiazina (1-1,5 g cada 6 horas vía oral) o clindamicina (600 mg vía oral o intravenosa cada 6 horas) y ácido fólico (10-50 mg al día o 2 veces al día) (3,19). El ácido fólico se usa para contrarrestar la supresión de la médula ósea causada por la pirimetamina (3,20). El uso de ácido fólico está contraindicado, ya que puede disminuir la efectividad de la terapia (21,22). Si el régimen preferido no se encuentra disponible, es posible usar trimetoprim-sulfametoxazol (5 mg/kg máx. 25 mg/kg intravenoso o vía oral dos veces al día) (3,19). Se recomienda desensibilizar a los pacientes alérgicos a las sulfas previamente al tratamiento (19), así como mantener esta primera fase de la terapia por al menos seis semanas (20). Existe evidencia de que al suspender la terapia antes de este tiempo, la persistencia del realce con contraste de las lesiones se relaciona con recaída de la enfermedad (23).

Se ha demostrado que el riesgo de recaída es menor en personas que reciben terapia crónica supresora de manera continua, en comparación con personas que la reciben de manera intermitente (24). La terapia debe consistir en una dosis menor de los medicamentos recibidos en la primera fase (5). El régimen preferido es 25-50 mg vía oral de pirimetamina, con sulfadiazina 1-2 g vía oral, o clindamicina 600 mg vía oral cada 8 horas (3). Este tratamiento debe igualmente ir acompañado de ácido fólico 10-50 mg vía oral por día (19,20). Si el régimen preferido no se encuentra disponible, se debe continuar el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol con un comprimido de potencial doble vía oral una o dos veces al día (3). Esta fase crónica del tratamiento puede suspenderse en pacientes que estén recibiendo terapia antirretroviral con un aumento sostenido

en el conteo de CD4 a mayor de 200 células por ml, por al menos seis meses después de haber completado la fase primaria (20). Algunos expertos consideran repetir la neuroimagen, con el fin de asegurar que no exista crecimiento en el volumen ni en el tamaño de las lesiones (3,19).

PRONÓSTICO

La introducción de la terapia antirretroviral de alta efectividad ha disminuido de manera considerable la incidencia de toxoplasmosis cerebral en pacientes con VIH. Sin embargo, hasta la fecha la toxoplasmosis continúa siendo la principal causa de lesiones expansivas en el parénquima cerebral, con una alta morbilidad y mortalidad (1).

La eficacia de la profilaxis en la prevención de la toxoplasmosis cerebral es bien conocida. En tal sentido, se ha demostrado una reducción de entre 46 y 53% en el riesgo de desarrollar toxoplasmosis con esta medida (25).

Los estudios de análisis de sobrevida en pacientes con VIH en general han documentado que la toxoplasmosis es per se un determinante que confiere peor pronóstico en la historia natural de la infección por este virus. La probabilidad a un año de presentar progresión del VIH es del 40% y la probabilidad de muerte en el siguiente año es del 23% (25).

A pesar de los progresos alcanzados con la profilaxis y el diagnóstico temprano, la toxoplasmosis sigue siendo una afección importante en los pacientes inmunosuprimidos. En los casos de toxoplasmosis cerebral severa que requieren admisión a la unidad de cuidado intensivo, la mortalidad es del 24% (26). Sin tratamiento, la toxoplasmosis cerebral tiene una mortalidad del 100% (4). Se ha demostrado que la inmunosupresión severa, la alteración del estado de conciencia —especialmente el coma al ingreso al hospital— y la hipertensión endocraneana aumentan la mortalidad en las unidades de cuidado intensivo (27).

El inicio temprano del tratamiento antibiótico empírico es fundamental para tener un buen pronóstico. Luego de cuatro meses se observa una recuperación neurológica completa en menos del 20% de los casos, en tanto que a los tres años de seguimiento aproximadamente el 30% de los pacientes se recupera (28). Con un tratamiento oportuno, el 50% de los pacientes con VIH y toxoplasmosis cerebral severa tiene un buen pronóstico, gracias a un puntaje en la escala de Rankin modificada de 0 a 2 a los 90 días (26). Sin embargo, es necesario señalar que los pacientes con toxoplasmosis cerebral y neoplasias hematológicas tienen peores desenlaces, especialmente aquellos que han recibido trasplante de células madre hematopoyéticas. En tales casos, la tasa de sobrevida a seis meses es solo del 38%, siendo significativamente menor que la de los pacientes sin toxoplasmosis (29).

Si bien la toxoplasmosis se presenta con mayor frecuencia como una infección localizada en el SNC, varios pacientes inmunosuprimidos pueden desarrollar una enfermedad diseminada. En estos casos, el proceso puede producir neumonitis, miocarditis y hepatitis, patologías que implican un peor pronóstico. En estas circunstancias, la mortalidad en UCI puede llegar a ser hasta del 78% y la mortalidad a seis meses hasta del 82%, especialmente en pacientes con neoplasias hematológicas (30).

Con relación al seguimiento de los pacientes, la resonancia cerebral es una herramienta útil para monitorizar el tratamiento y los desenlaces. Luego de dos semanas, se

puede identificar una disminución en las anomalías visualizadas. Estos hallazgos no se observan en los pacientes que posteriormente mueren (31).

En conclusión, la alta sospecha clínica al ingreso que garantice el inicio temprano del tratamiento empírico y la ausencia de alteración del estado de conciencia son los principales determinantes en el pronóstico neurológico de estos pacientes.

Conflicto de interés

No se informó ningún conflicto de intereses potencial relevante para este artículo.

REFERENCIAS

1. Vidal JE. HIV-Related cerebral toxoplasmosis revisited: current concepts and controversies of an old disease. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2019;18:1-20. doi: 10.1177/2325958219867315.
2. Elsheikha HM, Marra CM, Quan Zhu X. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management of cerebral toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2020, 34 (1) e0011519. doi:10.1128/CMR.00115-19
3. Marra CM. Central nervous system infection with *Toxoplasma gondii*. *Handb Clin Neurol*. 2018;152:117-22. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00009-8.
4. Schlüter D, Barragan A. Advances and challenges in understanding cerebral toxoplasmosis. *Front Immunol*. 2019;10:242. doi: 10.3389/fimmu.2019.00242.
5. Elsheikha HM, Marra CM, Zhu XQ. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of cerebral toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(1):1-28. doi: 10.1128/CMR.00115-19.
6. Montoya J, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004;363:1965-76. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16412-X.
7. Subauste CS, Ajzenberg D, Kijlstra A. Review of the series "disease of the year 2011: Toxoplasmosis" pathophysiology of toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19(5):297-306. doi: 10.3109/09273948.2010.605198.
8. Mendez OA, Koshy AA. *Toxoplasma gondii*: Entry, association, and physiological influence on the central nervous system. *PLoS Pathog*. 2017;13(7):1-12. doi: 10.1371/journal.ppat.1006351.
9. Martín-Hernández I, García-Izquierdo DSM. Toxoplasmosis en el hombre. *Bioquímica*. 2003;28(3):19-27.
10. Reiter-Owona I, Petersen E, Joynson D, Aspöck H, Dardé ML, Disko R, et al. The past and present role of the Sabin-Feldman dye test in the serodiagnosis of toxoplasmosis. *Bull World Health Organ*. 1999;77(11):929-35.
11. Berger JR. Mass lesions of the brain in AIDS: the dilemmas of distinguishing toxoplasmosis from primary CNS lymphoma. *Am J Neuroradiol*. 2003;24(4):555.
12. Lappalainen M, Koskela P, Koskiniemi M, Ämmälä P, Hilesmaa V, Teramo K, et al. Toxoplasmosis acquired during pregnancy: Improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *J Infect Dis*. 1993;167(3):691-7. doi: 10.1093/infdis/167.3.691.
13. Mauhin W, Demoule A, Leclercq D, Gasnault J, Paris L, Katlama C, et al. Toxoplasmic ventriculitis. *Med Mal Infect*. 2016;46(2):100-3. doi: 10.1016/j.medmal.2015.11.005.
14. Kumar GGS, Mahadevan A, Guruprasad AS, Kovoor JME, Satishchandra P, Nath A, et al. Eccentric target sign in cerebral toxoplasmosis: Neuropathological correlate to the imaging feature. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31(6):1469-72. doi: 10.1002/jmri.22192.
15. Marra CM, Krone MR, Koutsky LA, Holmes KK. Diagnostic accuracy of HIV-associated central nervous system toxoplasmosis. *Int J STD AIDS*. 1998;9(12):761-4. doi: 10.1258/0956462981921378.
16. Antinori A, Ammassari A, Luca D, Cingolani A, Fortini M, Tartaglione T. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: A decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology*. 1997;687-94. doi: 10.1212/wnl.48.3.687.
17. Bannoura S, El Hajj R, Khalifeh I, El Hajj H. Acute disseminated encephalomyelitis and reactivation of cerebral toxoplasmosis in a child: Case report. *IDCases*. 2018;13(2018):e00434. doi: 10.1016/j.idcr.2018.e00434.
18. Derouin F. Anti-toxoplasmosis drugs. *Curr Opin Investig Drugs*. 2001;2(10):1368-74.
19. Konstantinovic N, Guegan H, Stajner T, Belaz S, Robert-Gangneux F. Treatment of toxoplasmosis: Current options and future perspectives. *Food Waterborne Parasitol*. 2019;15. doi: 10.1016/j.fawpar.2019.e00036.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2019;424.
21. Van Delden C, Hirschel B. Folinic acid supplements to pyrimethamine-sulfadiazine for *Toxoplasma* encephalitis are associated with better outcome. *J Infect Dis*. 1996;173(5):1294-5. doi: 10.1093/infdis/173.5.1294.
22. Ben-Harari RR, Goodwin E, Casoy J. Adverse event profile of pyrimethamine-based therapy in toxoplasmosis: a systematic review. *Drugs R D*. 2017;17(4):523-44. doi: 10.1007/s40268-017-0206-8.
23. Laissy JP, Soyer P, Parlier C, Lariven S, Benmelha Z, Servois V, et al. Persistent enhancement after treatment for cerebral toxoplasmosis in patients with AIDS: Predictive value for

- subsequent recurrence. *Am J Neuroradiol.* 1994;15(9):1773-8.
24. Connolly MP, Goodwin E, Schey C, Zummo J. Toxoplasmic encephalitis relapse rates with pyrimethamine-based therapy: systematic review and meta-analysis. *Pathog Glob Health.* 2017;111(1):31-44. doi: 10.1080/20477724.2016.1273597.
 25. Antinori A, Larussa D, Cingolani A, Lorenzini P, Bossolasco S, Finazzi MG, et al. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39(11):1681-91. doi: 10.1086/424877.
 26. Sonnevile R, Schmidt M, Messika J, Hssain AA, Da Silva D, Klein IF, et al. Neurologic outcomes and adjunctive steroids in HIV patients with severe cerebral toxoplasmosis. *Neurology.* 2012;79(17):1762-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182704040.
 27. Sonnevile R, Ferrand H, Tubach F, Roy C, Bouadma L, Klein IF, et al. Neurological complications of HIV infection in critically ill patients: Clinical features and outcomes. *J Infect.* 2011;62(4):301-8. doi: 10.1016/j.jinf.2011.02.003.
 28. Martín-Iguacel R, Ahlström MG, Touma M, Engsig FN, Stærke NB, Stærkind M, et al. Incidence, presentation and outcome of toxoplasmosis in HIV infected in the combination antiretroviral therapy era. *J Infect.* 2017;75(3):263-73. doi: 10.1016/j.jinf.2017.05.018.
 29. Robert-Gangneux F, Meroni V, Dupont D, Botterel F, Garcia JMA, Brenier-Pinchart MP, et al. Toxoplasmosis in transplant recipients, Europe, 2010-2014. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(8):1497-504. doi: 10.3201/eid2408.180045.
 30. Schmidt M, Sonnevile R, Schnell D, Bigé N, Hamidfar R, Mongardon N, et al. Clinical features and outcomes in patients with disseminated toxoplasmosis admitted to intensive care: A multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2013;57(11):1535-41. doi:10.1093/cid/cit557.
 31. Azovtseva OV, Viktorova EA, Bakulina CG, Shelomov AS, Trofimova TN. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients over 2015-2018 (a case study of Russia). *Epidemiol Infect.* 2020;2018:1-6. doi: 10.1017/S0950268820000928.