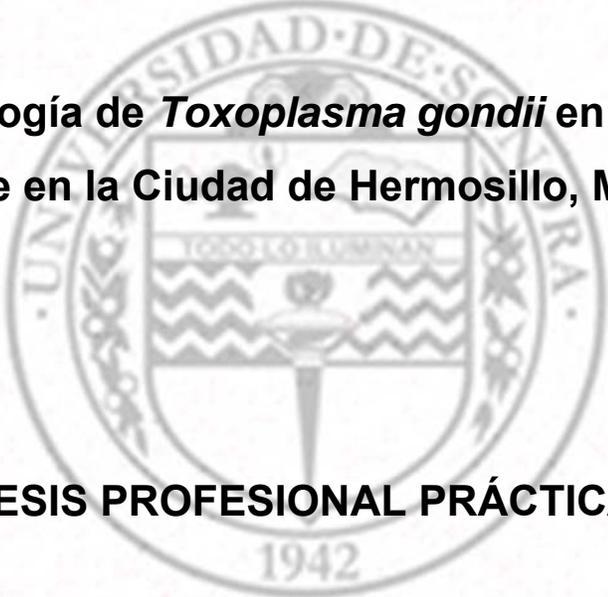


UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS

**Seroepidemiología de *Toxoplasma gondii* en Donadores de
Sangre en la Ciudad de Hermosillo, México**



TESIS PROFESIONAL PRÁCTICA

Que para obtener el título de

QUÍMICO BIOLÓGO CLÍNICO

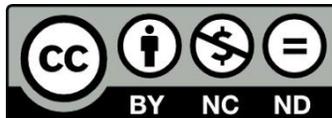
Presenta:

José María Gastélum Cano

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

APROBACIÓN

Los miembros del jurado designado para revisar la Tesis Profesional de José María Gastélum Cano, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el Título de Químico Biólogo Clínico.

M.C. Antonio Rascón Careaga
Presidente

Dra. María Alba Guadalupe Corella Madueño
Secretario

Dr. Edgar Velásquez Vega
Vocal

Dra. Trinidad Quizán Plata
Suplente

AGRADECIMIENTOS

M. C. Antonio Rascón Careaga

Dra. María Alba Guadalupe Corella Madueño

Dr. Edgar Velásquez Vega

Dr. José Luis Navarro Henze

Dra. Trinidad Quizán Plata

Dr. Cosme Alvarado Esquivel

Dr. Jesús Hernández Tinoco

Dr. Luis Francisco Sánchez Anguiano

Dra. María Lourdes Aldana Madrid

A la Universidad de Sonora

A la Universidad Juárez del Estado de Durango

A los que creyeron en mí y me apoyaron para sacar adelante este proyecto, por si alguno se me escapase. Gracias a todos.

"No os dejéis corromper por un escepticismo estéril y deprimente; no os desalentéis ante la tristeza de ciertas horas que pasan sobre las naciones. Vivid en la serena paz de los laboratorios y de las bibliotecas. Preguntaos primero: ¿Qué he hecho por instruirme? Y después, a medida que vayáis progresando: ¿Qué he hecho por mi patria? Hasta que llegue el día en que podáis tener la íntima satisfacción de pensar en que habéis contribuido de alguna manera al progreso y al bienestar de la humanidad"

(Louis Pasteur)

"Desde que el viaje a la isla desconocida comenzó, no se ha visto comer al hombre del timón, debe de ser porque está soñando, apenas soñando, y si en el sueño le apeteciese un trozo de pan o una manzana, sería un puro invento, nada más"

(José Saramago)

"Debo ser tan ingenuo, pero ahora sé que hasta la ingenuidad tiene sus recompensas"

(Julio Cortázar)

**Con mi eterno amor y agradecimiento para mis padres
José María Gastélum López y Susana Cano Venegas
que con su apoyo y fe en mí, han logrado este trabajo
y en lo que me he convertido.**

**Con amor a Gaby.
El primero de muchos, con el favor de Dios.**

Gracias por llenar mi vida

**A mi amada Universidad de Sonora, que me ha dado tanto
(Hermosillo, Sonora a 02 de febrero del 2016)**

CONTENIDO

CONTENIDO	5
LISTA DE TABLAS	8
LISTA DE FIGURAS	9
RESUMEN	10
INTRODUCCIÓN	11
OBJETIVOS	13
Objetivo Principal	13
Objetivo Específico	13
ANTECEDENTES	14
Generalidades de <i>T. gondii</i>: Taxonomía, Distribución y Morfología	14
Ciclo de Vida y Transmisión de <i>T. gondii</i>	15
Aspectos Clínicos de la Toxoplasmosis	19
Toxoplasmosis Adquirida	19
Toxoplasmosis Congénita	20
Toxoplasmosis Ocular	21
Toxoplasmosis Cerebral	22
Latencia y Respuesta Inmunológica del Hospedero	22
Diagnóstico de Infección por <i>Toxoplasma gondii</i>	24
Métodos Inmunológicos	26

Métodos Moleculares	27
Métodos Biológicos	28
Tratamiento y Profilaxis para Toxoplasmosis	28
Prevalencia de Toxoplasmosis en el Mundo	29
Seroprevalencia de <i>T. gondii</i> en Donadores de Sangre y Riesgo de Transmisión Asociado a la Transfusión Sanguínea	32
MÉTODOLOGÍA	35
Alcance del Estudio	35
Hipótesis	35
Hipótesis de Trabajo	35
Hipótesis Principal	35
Aspectos Bioéticos	36
Materiales y Métodos	36
Sujetos de Estudio	36
Material Biológico	37
Diseño Experimental	37
Análisis de Muestras	38
Análisis Estadístico	39
Análisis Climatológico	40
RESULTADOS	41
Análisis de Muestras	41

Análisis Estadístico	42
Análisis Climatológico	47
DISCUSIÓN	50
CONCLUSIONES	52
RECOMENDACIONES	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
ANEXOS	60

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Mecanismos de control de <i>T. gondii</i> mediados por IFN- γ .	24
2	Prevalencia de <i>T. gondii</i> en diferentes zonas geográficas	30
3	Seroprevalencia de <i>T. gondii</i> en donadores de sangre en diferentes partes del mundo.	33
4	Análisis bivariado de características sociodemográficas y prevalencia de infección	42
5	Análisis bivariado de eventos obstétricos e infección por <i>T. gondii</i> en donadores de sangre de género femenino	43
6	Análisis bivariado de una selección de factores de riesgo de infección por <i>T. gondii</i>	44
7	Análisis multivariado de la selección de características de donadores de sangre asociadas a la exposición a <i>T. gondii</i>	46
8	Correlación de seroprevalencia de anticuerpos IgM anti- <i>Toxoplasma gondii</i> con la selección de características de los 55 donadores de sangre seropositivos para IgG	47
9	Datos climatológicos obtenidos para cada ciudad (1981 – 2010)	47

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Ciclo de vida “Clásico” y “Rutas de transmisión complementarias” de <i>T. gondii</i> .	15
2	Ciclo de vida de <i>T. gondii</i> . Biología, infección y replicación en los tres estadios del parásito.	18
3	Cinética normal de la respuesta humoral contra <i>T. gondii</i> .	25
4	Variación de la seroprevalencia <i>Toxoplasma gondii</i> en México por estado, debido al cambio climático.	31
5	Diagrama de flujo del proceso de determinación de Toxoplasmosis.	39
6	Comparación de seroprevalencia en donadores de sangre en la ciudad de Hermosillo, con respecto a los obtenidos por otros estudios similares.	41
7	Variación de temperatura media máxima por ciudad en °C (1981 – 2010).	48
8	Variación de temperatura media mínima por ciudad en °C (1981 - 2010).	48
9	Precipitación anual promedio contra seroprevalencia por ciudad.	49

RESUMEN

La Toxoplasmosis es una enfermedad que ha descuidada en México. Se estima que, uno de cinco individuos inmunocompetentes con Toxoplasmosis aguda, presenta sintomatología y un tercio de la población mundial padece la infección crónica. El objetivo, fue determinar la seroprevalencia de anticuerpos IgG e IgM anti-*Toxoplasma gondii* en donadores de sangre en la ciudad de Hermosillo, México. Se planteó que ésta es baja en comparación con la media nacional. Se evaluaron 408 muestras de suero por ELISA y se aplicaron cuestionarios validados para la obtención de datos socioeconómicos, clínicos y de hábitos. Se obtuvo un total de 55 pacientes positivos para IgG (55/408, 13.5%) y 12 positivos para IgM (12/408, 2.94%; 12/55, 21.8%). La seroprevalencia de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* en donadores de sangre de la ciudad de Hermosillo, México efectivamente se encuentra por debajo de la media nacional (28.0 - 43.1%). Ésta se encontró asociada con la edad (OR = 1.74; 95% IC: 1.03 – 2.94; P = 0.03), y al consumo de tabaco (OR = 2.09; 95% IC: 1.02 – 4.29; P = 0.04). En mujeres, se encontró correlación entre seropositividad a *T. gondii* y eventos obstétricos. Las variables de edad, ausencia de gatos en las cercanías y el consumo de carne de pavo, mostraron asociación con la positividad a IgM. Se estima que las condiciones de la población estudiada, contribuyen a la baja seroprevalencia con respecto a la media nacional y que las altas temperaturas que logra la ciudad en verano, no influyen tanto como el clima seco en la reducción de viabilidad del ooquiste.

INTRODUCCIÓN

Desde el reconocimiento de su importancia en materia de salud en los años 20's, *Toxoplasma gondii* ha sido objeto de estudio exhaustivo a nivel mundial con el fin de determinar factores de riesgo, la biología del parásito y posibles fármacos para el tratamiento y prevención de Toxoplasmosis. No obstante, a casi 100 años después de su hallazgo, la humanidad permanece asediada sin descanso por los estragos que ocasiona este protozoario. Peor aún, la sociedad permanece desinformada o mal informada sobre esta enfermedad y por tanto a merced de la ignorancia de medidas adecuadas evitarla.

En Estados Unidos de América, un país de primer mundo; el Centro de Control de Enfermedades (CDC, 2013) estima que más de 60 millones de personas son portadoras del parásito sin mostrar síntomas de enfermedad. Esto demuestra el gran éxito que tiene el “astuto” microorganismo para “ser discreto” y permitirse diseminarse entre los humanos, logrando dañar al paciente en la primera oportunidad de reactivarse con éxito debido a la supresión del sistema inmunológico. En el mismo país, CDC (2014) estima que la Toxoplasmosis es la segunda causa de muerte entre las enfermedades transmitidas por alimentos y al mismo tiempo una Enfermedad Parasitaria Descuidada (NPI). Se cree que los sectores sociales más vulnerables y pobres son los más afectados por este padecimiento.

En México, mucho se ha evidenciado el fenómeno de transición epidemiológica; efecto que conlleva el desarrollo socioeconómico, científico y tecnológico de un país. Podemos percibir, como diariamente ocurren enfermedades de muy diversa índole que realmente contrastan: tropicales infecciosas, en las regiones más pobres y padecimientos crónico degenerativos, en las regiones más pudientes y acomodadas de nuestra sociedad; hechos que además evidencian la brecha social que existe y la diferencia en la posibilidad de acceder a servicios de salud dignos.

El problema actualmente en nuestro país, no es de escasez intelectual o técnica para atender los problemas, sino uno de insuficiencia de recursos necesarios para brindar servicios de salud y de educación para la prevención; que es subsecuente de falta de voluntad política. Hasta que esto cambie y sólo hasta entonces, México se encuentra sufriendo un fenómeno de acumulación epidemiológica.

La Toxoplasmosis también es una enfermedad de entre el montón que han sido descuidadas en el país, esto debido a que ha sido fácil pasar desapercibido algo que causa impacto “esporádicamente”. En 2014, México presentó 114 casos de Toxoplasmosis formalmente registrada según la Dirección General de Epidemiología (DGE), de los cuales 14 se presentaron en niños menores de cuatro años y 76 se presentaron en personas de 15 a 44 años, siendo

Guerrero, Oaxaca y Campeche los estados más afectados en ese orden. Sin embargo, los portadores asintomáticos, son cuantiosos y se estima que alrededor de un tercio de la población mexicana ha sido expuesta al agente patógeno, especialmente en los estados más necesitados y de clima más húmedo en el país. Estos, sujetos son víctimas potenciales y además vectores de la enfermedad.

Se estima que sólo uno de cada cinco individuos inmunocompetentes con Toxoplasmosis aguda, presenta sintomatología y posteriormente el parásito se enquistaba para generar la etapa crónica (Luft y Remington, 1992). En este último caso, es importante la vigilancia de los pacientes susceptibles que en dado caso puedan desarrollar una reactivación de la infección *a posteriori*. Mientras que, en el primero, la relevancia estriba en que la transmisión por vía hematogena es posible en casos en que el donador cursase una infección aguda y asintomática en el momento de la captación de sangre y por lo tanto existan taquizoítos en la unidad transfundida (Gilot-Fromont, *et al.* 2012).

El concepto de “Sangre segura”, fue en su momento un término que parecía utópico en el sector salud y que hoy en día parece más cercano. Éste se construye diariamente mediante el correcto desempeño de las unidades de transfusión sanguínea y la investigación en lo relativo al acto de la transfusión sanguínea en el mundo. En materia de transmisión de patógenos al susceptible receptor de sangre, ninguna posibilidad debe quedar sin estudiarse. Por lo que, debido al fenómeno de acumulación epidemiológica, es deber de los gobiernos y de los profesionales de la salud, intentar eliminar el riesgo en la transfusión de sangre.

Ante la conocida posibilidad de transmisión de Toxoplasmosis por vía hematogena, es menester analizar la prevalencia y el riesgo de transmisión que existe en las instituciones de salud en México. En este tema, nuestro país sigue con la escasez de información que nos permita un panorama fiel del riesgo de transmisión de Toxoplasmosis por transfusión sanguínea.

A conocimiento del autor, este es el primer estudio de seroprevalencia en donadores de sangre en el estado de Sonora y en la ciudad de Hermosillo. Por lo que el valor de la información obtenida en este trabajo, además de imprescindible para los fines ya comentados; es novedosa e invaluable.

OBJETIVOS

En este capítulo se esbozan los objetivos que habrán de guiar el presente trabajo. Se especifican para su mejor entendimiento. Al final se discutirán a la luz de los resultados para determinar si el presente tuvo éxito en lo planteado.

Objetivo Principal

Determinar la seroprevalencia de anticuerpos IgG e IgM anti-*Toxoplasma gondii* en donadores de sangre en la ciudad de Hermosillo, México.

Objetivos Específicos

1. Determinar la seroprevalencia de anticuerpos IgG e IgM anti-*Toxoplasma gondii* en donadores de sangre en dos bancos de sangre de la ciudad de Hermosillo, Sonora.
2. Estimar la etapa de infección en que se encuentran los donadores mediante ensayos de ELISA.
3. Estimar la asociación entre características sociodemográficas, antecedentes clínicos y hábitos de los donadores seropositivos con la exposición *T. gondii*.

ANTECEDENTES

Generalidades de *T. gondii*: Taxonomía, Distribución y Morfología

La Toxoplasmosis es una enfermedad omnipresente, que se estima afecta a un tercio de la población mundial con variaciones en la prevalencia dependiendo de la zona geográfica y las condiciones socioeconómicas, culturales y de higiene de los habitantes de dicha región (Tenter, Heckrot y Weiss, 2000).

El agente etiológico de la Toxoplasmosis es conocido como *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*); un parásito intracelular obligado, aislado por primera vez en 1908 por Nicolle y Manceaux de un roedor del norte de África denominado *Ctenodactylus gondii*, de ahí su nombre específico. El nombre genérico de *Toxoplasma*, viene dado por un término griego que significa arco; en virtud de su forma de media luna. Es considerado uno de los parásitos más exitosos debido a su distribución, que se extiende desde el ártico hasta los calurosos desiertos, incluyendo islas y ciudades apartadas (Dubey, 2010).

En general, *T. gondii* es un eucarionte del *phylum Apicomplexa*, Subclase *Coccidiasina*. Consta de tres estadios infectivos: el taquizoíto invasivo, de división rápida; el bradizoíto en quistes implantados en tejidos, de división lenta y un estadio ambiental, el esporozoíto, protegido dentro de un ooquiste (Robert-Gangneux y Dardé, 2012). Los estadios infectivos son células definidas y en crecimiento, de aproximadamente 5 μm y 2 μm de ancho, con un borde terminal apical puntiagudo y un extremo final redondeado. Poseen típicos organelos rodeados por membranas, como núcleo, mitocondria, complejo de Golgi, ribosomas, retículo endoplásmico, y un peculiar organelo llamado apicoplasto, similar a los plástidos; unido a múltiples membranas y el cual fue posiblemente adquirido como resultado de endosimbiosis con un alga roja de vida libre (Roos, 1999). Tal como otros *Apicomplexa*, *T. gondii* concentra en su parte apical una estructura especializada del citoesqueleto llamada conoide; involucrada en la invasión celular y otros organelos como rhoptries (ROPs), gránulos densos y micronemas (Robert-Gangneux y Dardé, 2012).

Ciclo de Vida y Transmisión de *T. gondii*

Tal como se mencionó antes, *T. gondii* es un parásito de distribución mundial y tal ubicuidad puede adjudicarse a su capacidad de infectar un gran número de hospederos, entre los que se encuentran virtualmente todo tipo de animales de sangre caliente (como mamíferos y aves) y a su facultad de ser transportado por invertebrados como filtradores y ostiones. (Dubey, 2010; Robert-Gangneux y Dardé, 2012). Posee un ciclo de vida complejo del cual no se conocen todas las rutas usadas por el parásito para pasar del hospedero definitivo, donde ocurre la reproducción sexual; a los hospederos intermediarios (animales de sangre caliente), donde ocurre la fase asexual (Gilot-Fromont, *et al.* 2012). Un resumen de lo esclarecido sobre dicho ciclo en la actualidad, puede apreciarse en la Figura 1.

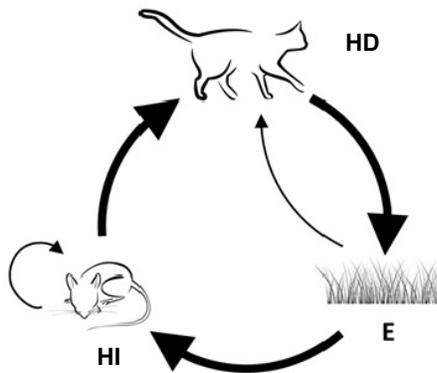


Figura 1. Ciclo de vida “Clásico” (entre hospederos intermediarios (HI), definitivos (HD) y ambiente (E)), y “Rutas de transmisión complementarias” (transmisión vertical u horizontal entre IHS y transmisión gato-ambiente) de *T. gondii*. (Gilot-Fromont, *et al.* 2012)

El ciclo de vida “Clásico” involucra a los felinos (gatos de vida salvaje y domésticos) como hospederos definitivos y sus presas como hospederos intermediarios (Saavedra-Durán, 2011), es de hecho mediante la depredación de éstos últimos como los felinos se infectan para dar pie a la multiplicación sexual del parásito (Gilot-Fromont, *et al.* 2012). Una vez que el félido ha sido infectado, los ooquistes se excretan por millones entre 3 y 10 días después de una infección por ooquistes, o entre 20 y 34 días después de la infección por ooquistes, durante un breve periodo de 7 a 20 días en el último caso (Saavedra-Duran, 2011).

El ooquiste representa la fase infectiva ambiental del hospedero intermediario y requieren previamente de un período de esporulación de 2 a 3 días en el suelo bajo condiciones de humedad y aireación. La ingestión de un solo ooquiste esporulado puede ser suficiente para infectar un hospedero intermediario y empezar la fase de reproducción asexual (Gilot-Fromont, *et al.* 2012). Sin embargo, aunque éstos son sumamente infecciosos se estima que no son la principal fuente de infección en humanos. Sumado a esto, se sabe que la infectividad de los ooquistes del ambiente hacia los gatos es relativamente baja (Lélu, Langlais, Poull y Gilot-Fromont, 2010), por lo que se requieren dosis muy altas para que el felino pueda infectarse por esta vía (Dubey, 2006). Adicionalmente, se sabe que la expulsión de ooquistes tiene lugar sólo después de la infección primaria, aunque puede observarse en algunos casos después de una reinfección. No obstante, la cantidad de ooquistes expulsados en estos casos es muy reducida (Saavedra-Duran, 2011). Es por lo anterior en conjunto, que se estima que los hábitos de consumo de carne, determinan con mayor influencia el riesgo de infección por Toxoplasmosis en el ser humano y no la convivencia con gatos; como ha sido estigmatizado durante largo tiempo, lo cual debe ser discutido y tomado en cuenta en futuros estudios de asociación epidemiológica.

Cada ooquiste de *T. gondii* contiene dos esporoquistes, los cuales cada uno contiene a su vez cuatro esporozoítos (Saavedra-Durán, 2011). Una vez que éstos han infectado al hospedero intermediario por medio de comida o agua contaminada, sólo se dividen por reproducción asexual; los esporozoítos son liberados y penetran en el epitelio intestinal en donde se diferencian en taquizoítos. Éstos se replican rápidamente por endodiogenia dentro de cualquier tipo de célula (Robert-Gangneux y Dardé, 2012), con excepción de los eritrocitos. Después de varias divisiones, la célula se rompe y los parásitos liberados invaden otras células (Saavedra-Durán, 2011).

El taquizoíto representa un estadio intracelular obligado que sobrevive en vacuolas, posee también forma de media luna y mide entre 4 y 8 μm de largo por 2 a 4 μm de ancho (Saavedra-Durán, 2011). Durante la fase de reproducción asexual, éstos pueden diseminarse prácticamente a cualquier órgano en el hospedero intermediario, en particular hacia músculos, cerebro, placenta, ubres y gónadas (Gilot-Fromont, *et al.*, 2012). El taquizoíto es muy sensible a diversos agentes químicos (enzimas digestivas) y físicos; por lo que una transmisión por este estadio sólo puede ocurrir por vía hematogena (Saavedra-Durán, 2011), de ahí la importancia de su vigilancia y determinación en productos sanguíneos. Sin embargo, se sabe que también es posible su transmisión por tejidos trasplantados, leche sin pasteurizar y semen (Tenter, 2000; Dubey, 2010; Gilot-Fromont, *et al.* 2012).

Después de 2 a 3 semanas de infección, debido a la respuesta inmune del hospedero, los taquizoítos se eliminan y se diferencian en bradizoítos que se encuentran dentro de los quistes implantados en los tejidos (Halonen y Weiss, 2014). Los bradizoítos o cistozoítos, se multiplican con suma lentitud y los quistes pueden alcanzar un diámetro de 50 a 200 μm , conteniendo un gran número de bradizoítos (Saavedra-Durán, 2011). Dichos quistes aparecen entre 7 y 10 días después de la infección primaria y pueden persistir durante la vida entera del hospedero, lo que da lugar a la fase crónica de la infección (Robert-Gangneux y Dardé, 2012). No obstante, la respuesta inmune parece no ser el único factor que induce la formación del quiste (Saavedra-Durán, 2011).

Una vez establecidos en tejidos, la infectividad de dichas formas asexuales hacia nuevos hospederos intermediarios inmiscuye la habilidad del parásito para ser transmitido a éstos por carnivorismo (Gilot-Fromont, *et al.* 2012), tal como es el caso de la depredación por felinos. Otros animales salvajes carnívoros como osos, zorros, mapaches y zorrillos, pueden adquirir Toxoplasmosis por ingestión de quistes en tejidos (Halonen y Weiss, 2014).

Los quistes son muy resistentes a enzimas digestivas y pueden sobrevivir hasta 68 días a 4°C, pero los inactiva el tratamiento a 56°C durante 10 a 15 minutos o a -20°C durante 18 a 24 horas, seguidos de descongelación (Saavedra-Durán, 2011). Esta persistencia les permite fácilmente llegar al ser humano si no se toman las medidas adecuadas. De hecho, según Cook *et al.* (2000), se estima que la ingestión de carne contaminada causa la mayoría de los casos de Toxoplasmosis en humanos, resaltando el papel de los alimentos y hábitos de consumo, en la transmisión de este patógeno.

Existen otras vías alternativas de infección directa entre hospederos intermediarios, cuya importancia epidemiológica deben ser discutida: transmisión vertical a través de placenta, transmisión pseudo-vertical a través de la leche y transmisión sexual a través del espermatozoide (Dubey, 2010; House, Vyas y Sapolsky, 2011; Dass, *et al.*, 2011). Finalmente, si un hospedero intermediario infectado con quistes de *T. gondii* se convierte en presa de un felino; el parásito encuentra de nuevo su huésped definitivo. Para este fin, se sabe que el parásito se vale de la manipulación de la presa a conveniencia por mecanismos aún no bien conocidos que favorecen completar su ciclo de vida (Webster, 2007; Dass, *et al.*, 2011; Afonso, Paixa & Costa, 2012; Vyas, 2013; 2015). En la Figura 2 se ilustra el ciclo de vida de *T. gondii* completo con sus estadios biológicos.

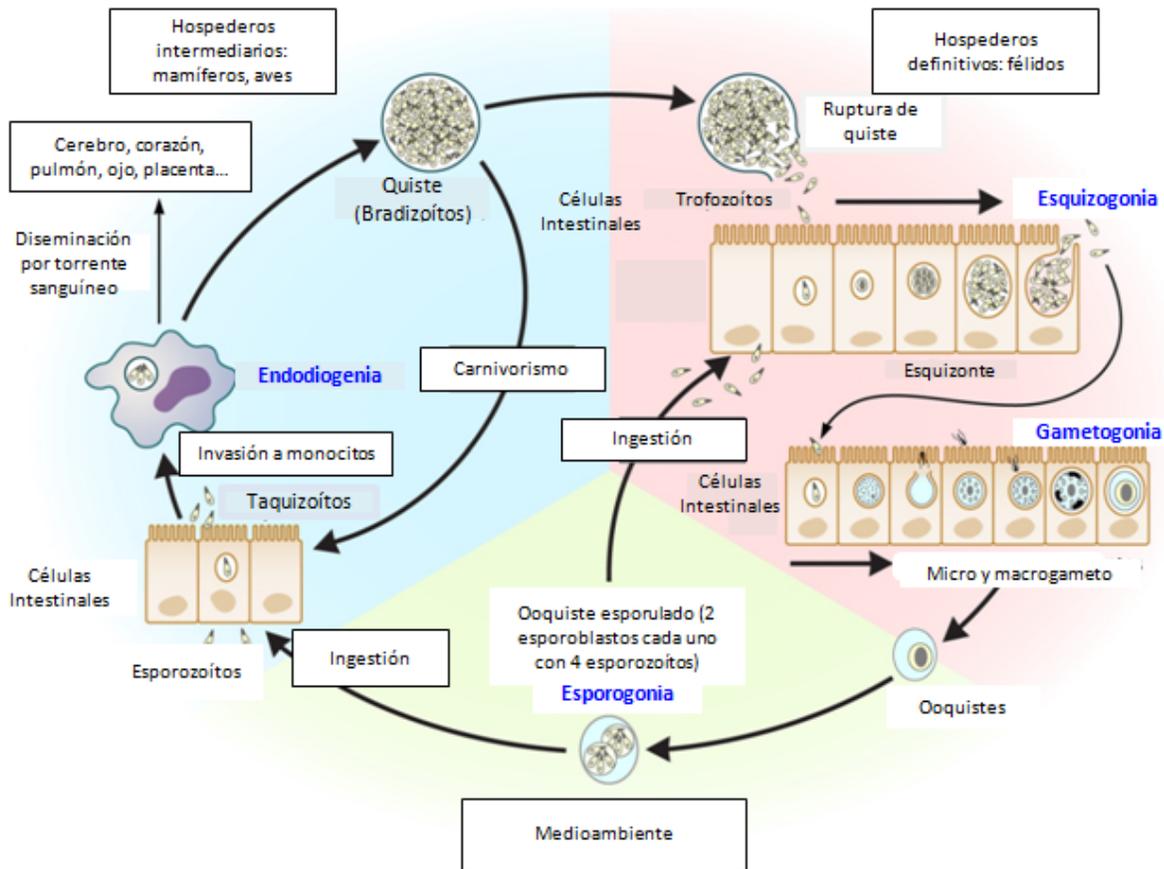


Figura 2. Ciclo de vida de *T. gondii*. Biología, infección y replicación en los tres estadios del parásito. Fuente: Robert-Gangneux y Dardé (2012).

En el estómago del felino, la pared de los quistes se destruye por acción del jugo gástrico y los bradizoítos liberados invaden las células epiteliales del intestino (Saavedra-Durán, 2011). Éstos se establecen dentro de las células del intestino, en las que lleva a cabo la multiplicación asexual autolimitada; caracterizada por el desarrollo de merozoítos dentro de esquizontes (Dubey, 1998), seguida de desarrollo sexual con la formación de gametos macho y hembra (gametogonia) (Ferguson, 2002.). Posterior a la fertilización, se forman los oocistos en el interior de los enterocitos y se liberan por la destrucción de éstos como formas no esporuladas en las heces de los gatos (Gilot-Foromont, *et al.* 2012) dando pie a un nuevo inicio en el ciclo del protozoario.

Aspectos Clínicos de la Toxoplasmosis

La Toxoplasmosis humana es una enfermedad con síntomas fácilmente confundibles con los de diversas patologías. Por lo que la detección por laboratorio representa la piedra angular en el diagnóstico de esta afección cuando el clínico sospecha y el examen físico es insuficiente para confirmarlo; permitiendo el pronto y adecuado tratamiento de la enfermedad.

La infección por este parásito puede dividirse en cuatro categorías principales: (1) Toxoplasmosis adquirida, en individuos inmunocompetentes; (2) Toxoplasmosis congénita, transmitida de madre a hijo durante la gestación; (3) Toxoplasmosis ocular, la cual puede ser adquirida o congénita; y (4) Toxoplasmosis cerebral, resultante de infecciones reactivadas en pacientes inmunodeficientes.

Toxoplasmosis Adquirida

Ésta es adquirida por la ingestión de quistes presentes en carne insuficientemente cocinada o cruda; o por la ingestión de alimentos, agua u otro vehículo que contenga ooquistes esporulados. Las infecciones agudas de Toxoplasmosis adquirida son asintomáticas en un 80% de los individuos inmunocompetentes (Luft y Remington, 1992). Aquellos con infección aguda que presentan signos clínicos, comúnmente muestran linfadenopatía en cabeza y cuello; aunque pueden ocurrir en nódulos axilares, inguinales, retroperitoneales y mesentéricos. El lugar afectado usualmente desarrolla agrandamiento de nódulos de 0.5 a 3 cm de diámetro (Halonen y Weiss, 2014). Otros síntomas incluyen fiebre, malestar general, miocarditis y encefalitis; todos los cuales son comunes a muchas otras enfermedades infecciosas (Saavedra-Durán, 2011).

Se sabe que después de una infección aguda, la inmunidad anti-*Toxoplasma gondii* protege al individuo contra cualquier reinfección de por vida (Halonen y Weiss, 2014). Posterior a este primer evento, la infección por *T. gondii* puede persistir durante toda la vida del hospedero sin ninguna complicación (Saavedra-Durán, 2011), desarrollando la fase aguda de la enfermedad. No obstante, en individuos cuya respuesta inmune se encuentra suprimida o deficiente, la Toxoplasmosis puede ser grave y con consecuencias fatales; originada por la reactivación de una infección pasada o por reciente adquisición.

Toxoplasmosis Congénita

La Toxoplasmosis congénita es el resultado de una infección primaria con *T. gondii* durante el embarazo, en el cual el taquizoíto pasa a través de la placenta (transmisión vertical) e infecta al feto (Montoya y Remington 2008). El evento ocurre casi únicamente en mujeres seronegativas quienes sufren infección aguda durante el embarazo (Montoya y Rosso 2005; Montoya y Remington 2008) y no sucede en mujeres seropositivas que tuvieron exposición previa al embarazo. La excepción a esta regla es el caso de la transmisión congénita en mujeres inmunosuprimidas en quienes ocurre la reactivación de *T. gondii* latente, durante el embarazo (Jones, Lopez y Wilson, 2003).

Recientemente han surgido estudios que proponen que:

“El balance entre la virulencia del parásito y la respuesta Th1 del hospedero mediada por la regulación de la expresión génica de células T, es fundamental en el control de la infección o transmisión vertical. Existen polimorfismos de genes como los de receptores toll; citocinas, quimiocinas o sus receptores; inmunoglobulinas o receptores Fc (FcRs) que podrían representar candidatos de genes relevantes para entender la transmisión vertical y la patogénesis de la toxoplasmosis congénita” (Ortiz-Alegria, *et al.*, 2010).

Las consecuencias de la toxoplasmosis congénita varían dependiendo de la etapa de embarazo en que se tuvo contacto con el patógeno; mientras más temprana, más graves son las consecuencias para el producto. Por lo que si la infección tiene lugar durante los primeros meses del embarazo, puede provocar un aborto o llevar al nacimiento de niños anormales que presentan una triada clásica, que asocia coriorretinits, calcificaciones intracraneanas e hidrocefalia (Saavedra-Durán, 2011). Mientras que la infección durante el tercer trimestre a veces es asintomática, con el desarrollo de coriorretinitis posterior al nacimiento (Montoya y Liesenfeld, 2004). Las manifestaciones sistémicas más frecuentes en neonatos afectados por Toxoplasmosis son fiebre, hepatoesplenomegalia, ictericia, linfadenopatía, anemia y líquido cefalorraquídeo anormal. Otros síntomas neurológicos incluyen convulsiones, fontanelas abultadas, acompañadas de desarrollo de secuelas neurológicas serias como retraso mental, ceguera y epilepsia en la infancia o más tarde durante la vida del infante (Halonen y Weiss, 2014).

Toxoplasmosis Ocular

Esta forma de infección se caracteriza por retinopatía necrotizante, la cual es desencadenada por la reactivación de quistes localizados dentro de la retina y el nervio óptico. Las lesiones activas están presentes como focos de necrosis retinal en color gris-blancuzco, con coroiditis adyacente, vasculitis, hemorragia y vitritis, con la formación de cicatrices corioretinales.

Como ya se comentó en párrafos anteriores, *T. gondii* goza de un característico tropismo por las células del globo ocular, por lo que tiende a migrar hacia ellos. En consecuencia, esta forma de la enfermedad típicamente causa coriorretinitis con episodios de inflamación y subsecuente mejora, durante varios años después de una infección aguda. Estos episodios de recurrente coriorretinitis típicamente se localizan en el polo posterior del ojo, el cual con el tiempo resulta en visión borrosa, fotofobia, pérdida de la visión central y ceguera (Halonen y Weiss, 2014). Al principio el parásito infecta la retina, sin embargo, el corioide, el humor vítreo y la cámara anterior del ojo también se ven afectados con el tiempo (Commodaro, *et al.* 2009).

La Toxoplasmosis ocular no es frecuente en sujetos inmunocompetentes, debido a que la respuesta inmune evita que la infección alcance el sitio. Sin embargo, cuando esta forma de la enfermedad es adquirida; por lo general se presenta en ancianos e individuos inmunocomprometidos. Éstos presentan formas severas de la enfermedad; caracterizadas por necrosis retinal multifocal extensa, a veces bilateral, y uveítis (Commodaro, *et al.* 2009).

En el caso de Toxoplasmosis ocular adquirida por vía vertical, las cicatrices retinocoroideas son las manifestaciones más comunes (Mets y Chhabra, 2008). Otras complicaciones oculares vistas en niños incluyen exudado, hemorragias, edema de nervio óptico y desprendimiento de retina (Eckert, Melamed y Menegaz, 2007). La Toxoplasmosis ocular de origen congénito, es de especial cuidado a nivel mundial por las consecuencias desastrosas a la salud del infante, a la moral de los familiares y a las finanzas de las instituciones de salud pública. En los países en desarrollo, la coriorretinitis es la causa más frecuente de ceguera y problemas visuales entre niños pequeños (Vallochi, *et al.*, 2002; Garweg y Candolfi, 2009), por lo que las instituciones de salud en México no quedan exentas de prestar atención a esta forma de la enfermedad.

Toxoplasmosis Cerebral

En individuos inmunodeficientes con Toxoplasmosis crónica, la reactivación de los quistes en el cerebro o en otros lugares, causan afectaciones serias que ponen en riesgo la vida del paciente. En los sujetos con SIDA, cuando la infección se reactiva en el cerebro, los bradizoítos se convierten en taquizoítos resultando en encefalitis necrotizante (Halonen y Weiss, 2014). Antes de la HAART (High Active Antirretroviral Therapy), las tasas de Toxoplasmosis cerebral en EUA y Reino Unido variaban entre 10 a 40% (Luft y Remington, 1992), en España era del 60%, en Brasil de 50 a 80% y en Francia del 75 al 90%. Sin embargo, con la aparición de estos esquemas la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes se ha visto mejorada. Aun así, la Toxoplasmosis cerebral sigue siendo la enfermedad oportunista más común en pacientes con SIDA en países en vías de desarrollo (Pereira-Chioccola, Vidal y Su, 2009).

La Toxoplasmosis cerebral causa lesiones unifocales o multifocales y menor medida encefalitis difusa (Pereira-Chioccola, *et al.*, 2009). Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y número de lesiones que la infección está causando, entre éstas están: dolores de cabeza, fiebre, deficiencia neuronal focal, cambios psicomotores y conductuales, epilepsia, confusión mental, ataxia, letargo y alteraciones visuales (Mamidi, DeSimone y Pomerantz, 2002; Skiest, 2002). Otros síntomas pueden incluir disfunción cognitiva, presión intracraneal y movimientos involuntarios (Pereira-Chioccola, *et al.*, 2009).

Latencia y Respuesta Inmunológica del Hospedero

Como se estableció previamente, los bradizoítos se desarrollan en los quistes ubicados en diferentes tejidos. Frecuentemente los de cerebro, ojo, músculo esquelético y tejido cardiaco son los más afectados por la Toxoplasmosis crónica. En este estadio, se dividen lentamente y ocasionalmente generan brotes esporádicos que son contrarrestados rápidamente por la respuesta inflamatoria.

La formación del quiste en el hospedero está en función de la respuesta inmune. Sin embargo, otro factor bien establecido es la variedad fenotípica de *T. gondii* que afecta al hospedero, la cual determina el comportamiento del patógeno. Se han documentado tres cepas predominantes de *T. gondii* (designadas tipo I, II y III) en Norte América y Europa, que difieren en su tasa de desarrollo, virulencia en ratones y su habilidad de formar quistes (Howe y Sibley, 1995). Un ejemplo muy claro ocurre en el caso de la Toxoplasmosis ocular, en la que se ha encontrado

predominancia de cepas del Tipo I asociadas con dicha infección en EU, Polonia y Brasil (Grigg, Ganatra, Boothroyd y Margolis, 2001; Khan, *et al.*, 2005; 2006; Vallochi, *et al.*, 2005) Por otra parte, existe un estudio sobre infecciones oculares en Francia, donde se concluye que la mayoría de los casos determinados son causados por cepas tipo II (Fekkar, *et al.*, 2011). Esto sugiere que el comportamiento de la cepa en el desarrollo de la enfermedad, podría estar además en función de otros factores, tal como la genética del hospedero.

Se considera generalmente que las cepas tipo I con frecuencia han perdido la habilidad de desarrollarse en un quiste maduro (Sullivan y Jeffers, 2012). No obstante, existen cepas tipo I que no han sido sujetas a cultivo *in vitro*, como las GT1 y que son capaces de formar paredes quísticas normales bajo estrés (Khan, *et al.*, 2009), por lo que fenómenos epigenéticos podrían ser responsables de este efecto. Se ha sugerido que las diferencias fenotípicas entre cepas tipo I no parecen ser debido a una variación de secuencias (Khan, *et al.*, 2009).

Las cepas tipo I están típicamente ligadas a los brotes agudos y están consideradas como los genotipos de *T. gondii* más virulentos, con una DL50 ~ 1 parásito; crecen rápidamente y son hipervirulentas en ratones (Sullivan y Jeffers, 2012). Recientemente se determinó una proteína de la familia IRG (GTPasas) llamada Irga6, que participa en la disrupción de la Membrana Vacuolar Parasitófora; es fosforilada e inactivada por la proteína serina-treoninquinasa ROP18 de una cepa de *T. gondii* tipo I, como estrategia de evasión inmune que promueve la virulencia (Fentress, *et al.*, 2010; Steinfeldt, *et al.*, 2010). En contraste, las cepas tipo II y III tienen tasas de replicación más lentas y fácilmente forman quistes *in vitro* e *in vivo*; en consecuencias estas son hipovirulentas en ratones (LD50 ~104). Existe evidencia que la cepa aislada más frecuentemente de Toxoplasmosis humana es la tipo II (Howe, *et al.*, 1997), esto probablemente se debe a su capacidad de mantenerse latente, lo que le ha permitido persistir en los tejidos de sus hospederos, elevando la probabilidad de transmitirse por consumo de carne y perpetuándose de esa manera.

Generalmente, la respuesta primaria del hospedero para controlar la infección por *T. gondii* es mediada por las células T CD8⁺ en sinergia con células T CD4⁺ (Gazzinelli, *et al.*, 1991; 1992). Las CD8 se han mostrado citotóxicas frente a macrófagos peritoneales infectados por *T. gondii* (Kasper *et al.*, 1992). Por otra parte, está bien documentado que el IFN- γ es la citocina clave en la respuesta inmune del hospedero contra la infección por este microorganismo, la cual limita la replicación intracelular del parásito (Sullivan y Jeffers, 2012), las evidencias de algunos de estos mecanismos se muestran en la Tabla 1. Como es notorio, existen numerosos mecanismos que proponen como el IFN- γ controla la proliferación del taquizoíto *in vivo*, pero no

está claro si este actúa directamente sobre el parásito induciendo o manteniendo los bradizoítos en quistes (Sullivan y Jeffers, 2012).

Tabla 1. Mecanismos de control de *T. gondii* mediados por IFN- γ .

Año	Autores	Cita
1988	Suzuki, <i>et al.</i>	"Los ratones inmunosuprimidos de IFN- γ sucumben ante la toxoplasmosis en lugar de desarrollar una infección crónica."
1994	Bohne <i>et al.</i>	"El IFN- γ induce el estallido respiratorio y la producción de NO, lo cual puede actuar como un directo desencadenante de la diferenciación a bradizoíto."
2001	Daubener, <i>et al.</i>	"Se ha reportado que en las células del endotelio de la microvasculatura del cerebro humano, el IFN- γ induce la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa que tiene la función de degradación de triptófano"
1998, 2001, 2004,	Wu y Morris; Mordue, <i>et al.</i> ; Fox, <i>et al.</i>	"Otros estudios demuestran que la escases de arginina induce la diferenciación a bradizoíto."
2010	Fentress, <i>et al.</i> ; Steinfeldt, <i>et al.</i>	"La inmunidad relacionada con GTPasas inducible por IFN- γ (Proteína IRG/GTPasas p47), como IGTP y LRG-47, pueden estar vinculadas a la viabilidad reducida de parásitos en macrófagos activados"
2012	Sullivan y Jeffers	"La escases de aminoácidos como el triptófano parece enlentecer el desarrollo del parásito y desencadenar la formación del quiste."

Fuente: elaboración propia en base a la bibliografía

Diagnóstico de Infección por *Toxoplasma gondii*

La Toxoplasmosis ha llegado a ser una enfermedad preocupante en la salud de inmunocomprometidos y mujeres en gestación, por lo que el desarrollo de métodos de diagnóstico ha dado lugar a una gran diversidad de los mismos y su aplicación a lo largo de los años ha generado evidencia de la efectividad, éxitos y fracasos de las pruebas en diferentes poblaciones.

El estándar de oro por varios años en cuanto a sensibilidad y especificidad para la detección de infección por *T. gondii*, es la prueba de Sabin-Feldman o método del colorante (Saavedra-Durán, 2011). Ésta se basa en la lisis del parásito por anticuerpos en presencia de

complemento, sin embargo, ahora es utilizada por pocos laboratorios. El laboratorio de referencia de *T. gondii* por serología, “The Palo Alto Medical Foundation Research Institute” (TSL-PAMFRI) lleva a cabo un panel serológico que consiste en ELISA por IgM, IgA e IgE, prueba de avididad, test de colorante que mide anticuerpos IgG y test diferencial de aglutinación (Montoya, 2002).

Las pruebas serológicas han sido ampliamente utilizadas debido a su automatización y bajo costo. Se basan en la detección de la respuesta humoral que monta un sujeto sano contra *T. gondii* y que es fácilmente apreciable dentro de un cierto período de tiempo para diferentes tipos de anticuerpo (Figura 3). Estas pruebas son indicadas frecuentemente para sujetos inmunocompetentes en el diagnóstico de Toxoplasmosis crónica o para el diagnóstico diferencial. No obstante, debido a que la infección comúnmente es asintomática, el resultado también puede ser tomado como un indicador de la situación inmunológica del paciente, particularmente en sujetos pertenecientes a grupos de riesgo como: mujeres embarazadas, particularmente en las primeras etapas de gestación; pacientes con manifestaciones oculares típicas de Toxoplasmosis que no hubiesen adquirido la infección por vía congénita politransfundidos; donadores o receptores de órganos o sangre; y en pacientes inmunosuprimidos por VIH.

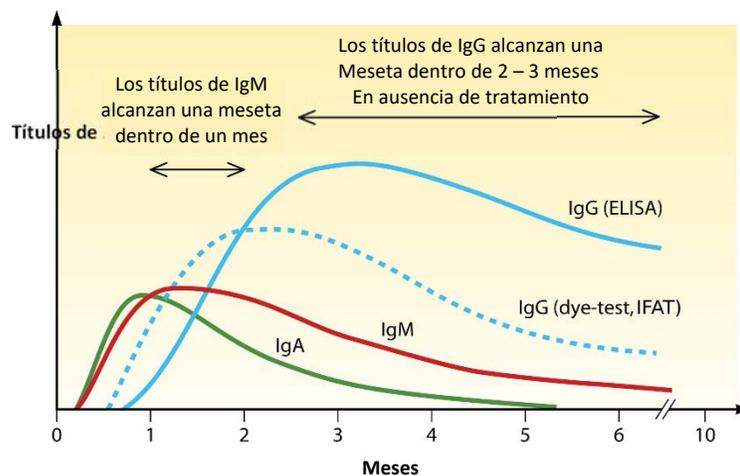


Figura 3. Cinética normal de la respuesta humoral contra *T. gondii*. (Robert-Gangneux y Dardé, 2012)

Además de los métodos serológicos, otros métodos de diagnóstico han emergido y se siguen evaluando para su aplicación en diferentes situaciones, entre estos se encuentran los métodos moleculares y los biológicos.

Métodos Inmunológicos

Se han desarrollado varios métodos con fundamento inmunológico para la determinación de infección por *T. gondii*, entre ellos las pruebas indirectas con anticuerpos fluorescentes (IFATs), la hemaglutinación, ensayos de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), ELISAs de captura de antígeno que permiten la detección de isotipos específicos de IgM, IgA o IgE y ensayos de inmunoabsorción-aglutinación (Robert-Gangneux y Dardé, 2012). Sin embargo, es el ELISA la técnica que ha cobrado mayor popularidad entre los laboratorios clínicos para el diagnóstico de la infección crónica (Montoya, 2002; Remington y Thulliez, *et al.* 2004).

En general, las pruebas de ELISA comerciales disponibles comúnmente usan antígenos nativos de *T. gondii*, derivados del lisado de la célula entera y muestran una amplia variación en la precisión de la prueba (Robert-Gangneux y Dardé, 2012). Los anticuerpos IgG e IgM, son los de uso más común, habiendo sido esta última durante mucho tiempo, sinónimo de infección aguda reciente.

En la actualidad, la detección de IgM anti-*Toxoplasma gondii* no es más un marcador de infección reciente, salvo que esta se encuentre en títulos altos (Robert-Gangneux y Dardé, 2012). Esto considerando que la mayoría de las técnicas han ganado especificidad y sensibilidad; por lo que las técnicas de ELISA o ISAGA pueden detectar bajos títulos de IgM por meses o años después de la infección (Montoya y Remington, 2008; Robert-Gangneux y Dardé, 2012), pudiendo prestarse a falsas sospechas de infección aguda. El hallazgo de dichos anticuerpos, requiere la confirmación por una segunda técnica.

La manera actual de confirmar o descartar una infección reciente por este parásito es la determinación de avidéz de IgG (Lappalainen, *et al.* 1993). Ésta técnica se basa en el incremento progresivo de la afinidad del anticuerpo por su antígeno blanco durante el curso de la inmunidad natural consiguiente a la infección (Robert-Gangneux y Dardé, 2012). Dicha avidéz, puede ser evaluada por ELISA mediante la introducción de un paso en el que se hace un lavado con un buffer de disociación (usualmente urea), el cuál puede remover los anticuerpos de baja afinidad de una infección adquirida recientemente (Robert-Gangneux y Dardé, 2012). En la mayoría de los test comerciales, una avidéz alta permite excluir una infección adquirida en los 4 meses anteriores. Mientras que un índice bajo o intermedio, no puede excluir lo contrario, ni confirmar que la infección sea reciente, salvo que los indicadores sean extremadamente bajos (Robert-Gangneux y Dardé, 2012). En el caso de donadores o receptores de órganos, estos títulos bajos deben confirmarse por la prueba del colorante (Sabin-Feldman dye test) o un ensayo Western blot sensitivo para evitar complicaciones.

Por lo tanto, es importante considerar que uno de los inconvenientes en la detección de Toxoplasmosis por ELISA es la imposibilidad de determinar una fecha aproximada de infección a partir únicamente de la detección de anticuerpos IgM anti-*Toxoplasma gondii*, sino que es necesario realizar pruebas confirmatorias.

Métodos Moleculares

Las técnicas moleculares han sido utilizadas como marcadores pronósticos y de seguimiento de la infección en grupos de riesgo, principalmente en mujeres en gestación, neonatos e inmunocomprometidos.

En mujeres que adquirieron Toxoplasmosis en etapa de gestación, una vez que ha sido detectada por serología; es posible la realización del diagnóstico de infección por transmisión congénita al feto con reacción en cadena de la polimerasa (PCR), a partir de muestra de líquido amniótico (Robert-Gangneux y Dardé, 2012). Los ensayos de PCR con este tipo de muestra basados típicamente en el gene B1, han reportado sensibilidad de entre 64% - 91% (Romand, *et al.* 2001; Thalib, *et al.* 2005; Bessieres, *et al.* 2009). Se ha sugerido el uso de PCR cuantitativa en este fluido como marcador pronóstico, ya que se ha demostrado correlación entre concentraciones altas de *T. gondii* en el mismo y las consecuencias clínicas producidas en fetos y neonatos debido a la infección congénita por el parásito (Romand, 2004). Este método, mejora la detección del parásito en fluido amniótico con una sensibilidad alrededor del 92% (Wallon, *et al.*, 2010; Abdul-Ghani, 2011), aportando datos oportunos para el tratamiento de la enfermedad con el fin de reducir las secuelas.

En personas inmunocomprometidas, aunque la serología es esencial para estimar si el paciente está en riesgo de una reactivación de la infección, la evidencia de evolución de una infección es dada por la demostración de taquizoítos en fluidos o tejidos mediante PCR o microscopía. (Robert-Gangneux y Dardé, 2012).

Por otro lado, los resultados de estudios multicéntricos han demostrado carencia de reproducibilidad en la cuantificación del parásito por técnica de PCR, particularmente en cargas parasitarias bajas (Sterkers, *et al.*, 2010). Otros blancos para PCR tiempo real, han sido propuestos recientemente con potencial de discriminar entre infección aguda y crónica; estos genes denominados SAG1 y BAG1 son característicamente expresados en el taquizoíto y bradizoíto, respectivamente; con aplicaciones prometedoras en clínica (Contini, Giuliadori,

Cultrera y Seraceni, 2006; Sukthana, Wickert, Mahittikorn y Tansuphaswasdikul, 2010; Selseleh, *et al.* 2012).

Métodos Biológicos

Como se ha comentado anteriormente, existe una gran cantidad de métodos para detección de infección por *T. gondii*; uno de los métodos más sensibles es la detección de quistes en tejidos por bioensayos. Éstos se basan en la inoculación del agente infeccioso y la observación de desarrollo de la enfermedad.

Los métodos en modelo murino, se basan en la inoculación de la muestra en el ratón previo a la digestión de tejidos *in vitro* con ácido, pepsina o tripsina. Posteriormente, el ratón es monitoreado para observar el desarrollo y la seroconversión (Dubey, 1998). Los bioensayos en gatos son más sensibles, pero también más costosos que los realizados en murinos, consisten en alimentar los gatos con muestras de tejido y después examinar sus heces en busca de ooquistes, de 3 a 14 días post-inoculación (Dubey, 2010).

A pesar del excelente desempeño de estas pruebas, los bioensayos son laboriosos y tardados; además de estar pobremente adaptados para tamizaje (screening) de un gran número de muestras, por lo que son poco o nulamente utilizados para el diagnóstico de Toxoplasmosis.

Tratamiento y Profilaxis para Toxoplasmosis

Los tratamientos para Toxoplasmosis son variados. No obstante, ninguno de estos elimina los quistes efectivamente en humanos debido a que en algunos casos su localización anatómica los hace difíciles de ser alcanzados por el medicamento, permaneciendo en estado latente en tejidos (CDC, 2013).

“Los medicamentos de elección típica incluyen:

- Primetamina en combinación con sulfonamida; usualmente enriquecido con ácido fólico para prevenir la supresión de la médula ósea debido la pirimetamina.
- Clindamicina como alternativa para intolerantes a sulfonamidas.
- Atovacuona como alternativa en intolerantes a sulfonamida o clindamicina

- Spiramicina para tratamiento en mujeres, debidos a que logra alta concentración en placenta.
- Trimetoprima/sulfametoxazol como profiláctico en infección crónica de pacientes de alto riesgo como aquellos con SIDA, para la prevención de toxoplasmosis cerebral.” (Halonen y Weiss, 2014)

Prevalencia de Toxoplasmosis en el Mundo

Se estima que la Toxoplasmosis es una de las enfermedades más prevalentes entre los humanos, con alrededor de un tercio de la población mundial infectada (Tenter, 2000). El agente causal, ha sido encontrado en todos los países y se sabe que su prevalencia varía en función de las condiciones climáticas: humedad, temperatura, radiación UV; así como de la presencia y densidad poblacional de gatos, y de los hábitos culturales y étnicos en la población estudiada (Contreras, *et al.* 1996; Elmore *et al.* 2010; Gilot-Fromont, *et al.*, 2012; Halonen y Weiss, 2014; Flegel, Prandota, Sovickova e Israili, 2014). Explicándose así la diferencia en la prevalencia del parásito entre los habitantes de distintas regiones geográficas.

Existen áreas de alta prevalencia en Latinoamérica, partes de Europa central y el Este de Europa, así como en el Sureste de Asia y África. (Halonen y Weiss, 2014). Sin embargo, debido a su distribución ubicua, la carga de Toxoplasmosis y los costos socioeconómicos son dispuestos de una manera poco equitativa. Es necesario elucidar las causas de la distribución de *T. gondii* para mejorar las medidas de prevención en cada región del planeta (Gilot-Fromont, *et al.*, 2012), siendo probable una fuente principal de infección distinta en poblaciones humanas con diferencias en cultura y hábitos de alimentación (Tenter, *et al.*, 2000), por lo cual el establecimiento de una única fuente principal de infección en la población humana parece poco adecuado. En la Tabla 2 se muestran datos de prevalencia de *T. gondii* en diferentes zonas geográficas, con características sociodemográficas y climatológicas diferentes.

Tabla 2. Prevalencia de *T. gondii* en diferentes zonas geográficas.

Año	Contenido	Autor(es)	Lugar
1996	La RHAI (Reacción de Hemaglutinación Indirecta) en un total de 28, 124 (36.9%) de las personas encuestadas, encontrándose títulos de ≥ 1000 en 206 (0.3 %) individuos, los que probablemente correspondieron a infecciones agudas o reactivadas.	Contreras, <i>et al.</i>	Chile
2010	La seroprevalencia para <i>Toxoplasma gondii</i> en gatos es de 30 - 40 % con una prevalencia regional variable con su respectivo clima; la prevalencia es menor en las regiones más secas del sureste (16.1% en Nuevo México, Utah y Arizona) y mayor en áreas húmedas (59.2% en Hawaii)	Elmore, <i>et al.</i>	Estados Unidos
2012	De un total de 132 estudios recopilados de 41 publicaciones en que fueron incluidos 70,123 individuos. La prevalencia media fue de 27.97%.	Galván-Ramírez, <i>et al.</i>	México
2012	En los últimos 10 años, en mujeres en edad reproductiva de los países del Sureste de Europa la prevalencia no ha sobrepasado del 50%. Con un intervalo desde Grecia con 20% (Diza et al., 2005) hasta Albania con 49% (Maggi et al., 2009).	Gilot-Fromont, <i>et al.</i>	Países del Sureste de Europa: Slovenia, Croacia, Serbia, Montenegro, Macedonia, Albania y Grecia
2014	En los países europeos, la prevalencia se encuentra en un intervalo de 10% a 60%	Flegr, <i>et al.</i>	Europa
2014	Es la infección más prevalente en humanos (estimada entre 30 - 50% de la población mundial), más que la tuberculosis latente la cual afecta un tercio de la población humana.	Flegr, <i>et al.</i>	Mundo
2015	En Estados unidos se estima que el 22.5% de la población de 12 años y mayores han sido infectados por <i>Toxoplasma</i> .	CDC	Estados Unidos

Fuente: Elaboración propia en base a la bibliografía.

La prevalencia de Toxoplasmosis en México, ha sido recientemente determinada por Galván-Ramírez, Troyo, Román, Calvillo-Sánchez y Bernal-Redondo (2012), con una media de 27.97%, según la revisión bibliográfica realizada de fuentes entre 1951 y 2012. No obstante, más que una media nacional, se puede considerar como una prevalencia histórica media de ese ciclo.

Otro estudio sitúa una media nacional ajustada de 43.1% del 2000 al 2006 (Caballero-Ortega, *et al.* 2012), proponiendo un cambio en la prevalencia de *T. gondii* desde 1987, en los diferentes estados del país en relación con la variación de temperatura ocasionada por el cambio climático que se ha presentado en los últimos años. Dichas prevalencias se muestran en la Figura 4. Existe antecedente de éste fenómeno donde se propone que el cambio climático favorece la diseminación de *T. gondii* hacia el noroeste de Europa, junto con factores antropogénicos como migración o cambios en hábitos de alimentación (Meerburg y Kijlstra, 2009).

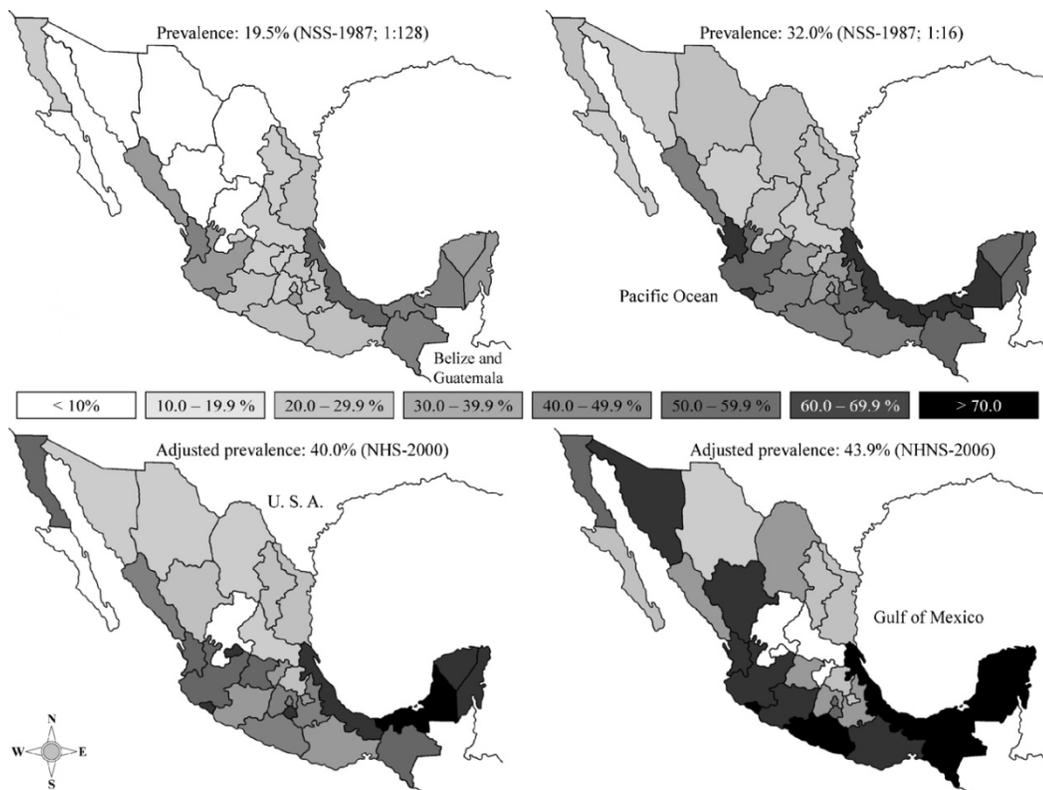


Figura 4. Variación de la seroprevalencia *Toxoplasma gondii* en México por estado, debido al cambio climático (Caballero-Ortega, *et al.* 2012).

Seroprevalencia de *T. gondii* en Donadores de Sangre y Riesgo de Transmisión Asociado a la Transfusión Sanguínea

Actualmente se sabe que *T. gondii* puede invadir y multiplicarse dentro de cualquier tipo de célula nucleada, incluyendo leucocitos. Por lo tanto, el parásito puede ser también transmitido a través de sangre (Gilot-Foromont, *et al.* 2012). Esto hace necesario que la vigilancia del patógeno sea considerada cuando menos en los bancos de sangre de regiones endémicas de Toxoplasmosis. Lo anterior, anterior en virtud de que el destino de las unidades captadas son frecuentemente sujetos inmunocomprometidos como pacientes intervenidos quirúrgicamente y politransfundidos que sufren de enfermedades neoplásicas o hemolíticas.

La Toxoplasmosis asociada a la transfusión puede ocurrir en casos en donde el donador curse una infección aguda y asintomática en el momento de la captación de sangre y por lo tanto existan taquizoítos en la unidad transfundida. Algunos autores, sugieren que el riesgo de transmisión de Toxoplasmosis es extremadamente bajo por lo que se propone que la determinación de *T. gondii* por serología parece innecesaria (Singh y Sehgal, 2010). No obstante, existen programas de leucodepleción con el fin de disminuir esta posibilidad y la de transmisión de otros patógenos.

En nuestro país, la vigilancia de la captación de sangre considerada segura, le compete a la NOM-253-SSA1-2012, titulada “Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos”. En ésta, la detección de *Toxoplasma* se considera como una prueba adicional que:

“9.4.3 Cuando por la situación epidemiológica de la región geográfica donde se encuentra el establecimiento o de la de procedencia del donante, sus antecedentes personales o sus factores de riesgo para adquirir infecciones, o bien, por las características de los futuros receptores y su susceptibilidad a adquirir o desarrollar enfermedad, el banco de sangre deberá efectuar y documentar [...]” (Secretaría de Salud y Asistencia, 2012)

De esta manera, señala la atención a la variabilidad en la prevalencia de esta enfermedad y se considera su determinación en candidatos a donadores en regiones endémicas, además de otros factores, con el fin de garantizar la salud del receptor.

Ante la posibilidad de transmisión por vía hematológica, diferentes estudios han sido realizados con el fin de determinar la población de donadores que han estado en contacto con *T. gondii* por esta vía, intentando en algunos casos estimar el momento de exposición del sujeto al

agente infeccioso para considerar el riesgo. Los resultados de estas investigaciones, son tan variables como la prevalencia entre países y en algunos casos, dichos estudios contribuyen a la determinación de la prevalencia de una determinada región. En la Tabla 3 se ilustran los resultados de algunos estudios realizados en diferentes países.

Tabla 3. Seroprevalencia de *T. gondii* en donadores de sangre en diferentes partes del mundo.

Año	Contenido	Autor(es)	Lugar
1998	69 donadores (69%, IC = 59-78%) con anticuerpos IgG contra <i>T. gondii</i> .	Gongora-Biachi, <i>et al.</i>	Yucatán, México
2000	La seroprevalencia de anticuerpos Ig, IgG e IgM anti-toxoplasma fue de 4.9%, 41% y 4.2% respectivamente.	Pinor, <i>et al.</i>	Loei, Tailandia
2007	En total se obtuvo un 20.3% de positivos para anticuerpos IgG anti-toxoplasma, de los cuales el 93% tuvieron avidéz elevada, 7% avidéz baja. Sólo 3.6% fueron además positivos para IgM.	Sundar, <i>et al.</i>	Karnataka, India
2007	Treinta y tres (7.4%) de los 432 donadores tuvieron anticuerpos IgG anti-toxoplasma. 8 (1.9%) de ellos fueron además IgM positivos	Alvarado-Esquivel, <i>et al.</i>	Durango, México
2010	219 donadores de sangre y 166 pacientes infectados con VIH referidos del Hospital Universitario de Zagreb para enfermedades infecciosas "Dr. Fran Mihaljevic entre 2000-2001, la seroprevalencia fue de 52.5% y 51.8% respectivamente.	Đaković-Rode <i>et al.</i> citado por Bobić, <i>et al.</i>	Zagreb, Croacia
2012	166 (9.3%) de los evaluados fueron positivos para anticuerpos IgG anti-toxoplasma, mientras que 5 (0.28%) de los sujetos fueron positivos para IgM. Los cinco donadores IgM positivos mostraron avidéz elevada, lo que sugiere infección pasada.	Chiang, <i>et al.</i>	Taipei, Taiwan
2014	58 (23.2%) fueron positivos para IgG anti-toxoplasma y uno más positivo además para IgM.	Shaddel, <i>et al.</i>	Shiraz, Irán

Fuente: elaboración propia en base a la bibliografía.

En México, en cuatro estudios llevados a cabo en donadores de sangre, la prevalencia ponderada fue de 17.03% entre 1,123 casos (Galván-Ramírez, *et al.* 2012). De éstos, cabe destacar el realizado en la ciudad de Durango, México por Alvarado-Esquivel, *et al.* (2007) incluido en la Tabla 3. Como puede observarse, los resultados de éste estudio, están muy por debajo de las estimaciones de la media nacional. La ciudad de Durango se encuentra a 843.48 Km hacia el Sureste desde la ciudad de Hermosillo y no difiere mucho en costumbres, por lo que los resultados de dicho trabajo pueden ser similares a la realidad de Hermosillo en este tema y por lo tanto emplearse como referencia. No obstante, esto debe corroborarse experimentalmente.

Por lo antes mencionado, lejos de extrapolar, este trabajo pretende resarcir la carencia en la literatura de información sobre la prevalencia de *T. gondii* en donadores de sangre en la región Noroeste de México, en específico, en Hermosillo, Sonora. De esta manera, se espera que los resultados del presente estudio contribuyan a esclarecer el panorama de esta enfermedad en el país.

METODOLOGÍA

Alcance del Estudio

Se determinará la seroprevalencia de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* IgG e IgM en donadores de sangre sanos, que hayan cumplido con los requisitos para la donación de sangre según la NOM-253-SSA1-2012. Dichos indicadores tienen limitantes en la determinación del tiempo en que el paciente fue expuesto a *T. gondii*, por lo que este estudio no logra determinar específicamente la etapa de infección en la cual el paciente se encuentra, pero permite perfectamente estimar el riesgo potencial que existe en la transmisión de Toxoplasmosis en el acto de la transfusión sanguínea.

Por otro lado, este estudio proveerá de información epidemiológica que permita asociar el riesgo de infección del paciente y de transmisión de Toxoplasmosis al receptor en el estado de Sonora; en particular en la ciudad de Hermosillo, México.

Hipótesis

Hipótesis de Trabajo

- La situación geográfica y climatológica de la ciudad de Hermosillo, México contribuye a una baja seroprevalencia de *T. gondii* en donadores de sangre en comparación con los de otras ciudades del país con clima tropical.
- Las condiciones socioeconómicas, hábitos de alimentación y costumbres de los sujetos estudiados, contribuye a mantener una baja seroprevalencia en relación con la media nacional.

Hipótesis Principal

La seroprevalencia de *T. gondii* en donadores de sangre de la ciudad de Hermosillo, México, es relativamente baja en comparación con la media nacional.

Aspectos Bioéticos

El presente estudio es parte de un proyecto en cooperación entre la Universidad de Sonora y la Universidad Juárez del Estado de Durango, convenio con clave UJE570321HB0; se sometió a evaluación del comité de bioética de la Universidad de Sonora con clave USO313001195 (Anexo I y Anexo II) y se le otorgó la aprobación para llevarse a cabo, emitiéndose el dictamen CBI-UNISON 23/2015 (Anexo III).

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987, se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Este estudio presenta un nivel de riesgo mínimo existiendo la posibilidad de un ligero sangrado posterior a la extracción de la muestra sanguínea, evidenciado con la aparición de un hematoma, como ocurre en cualquier análisis clínico de rutina.

De acuerdo con el mismo reglamento y normas internacionales, se les informó a los participantes en el estudio, invitándoles a incorporarse voluntariamente al mismo, sin remuneración económica previo consentimiento informado (Anexo IV). La información recabada en un cuestionario validado (Anexo V), así como los resultados de los estudios es y será confidencial; dándoles el trato ético que exige la profesión médica. Este estudio de investigación se apega a la Norma Oficial Mexicana que regula la investigación en salud, Ley General de Salud, Declaración de Helsinki, Informe Belmont, y las guías operacionales para Comités de Ética que evalúan Investigación Biomédica emitidas en el año 2000 por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Materiales y Métodos

Sujetos de Estudio

Se llevó a cabo un estudio transversal, reclutando donadores en dos de los bancos de sangre más grandes del municipio de Hermosillo, Sonora, México: Banco de Sangre del Instituto Mexicano del Seguro Social Zona No. 2 (IMSSZ2) y Centro Estatal de Transfusión Sanguínea del Estado de Sonora (CETS). La proporción de donadores captados fue de 3:1 (75% IMSSZ2 – 25%

CETS) en ese orden. Ambos bancos de sangre son públicos y atienden regularmente a pacientes de clase media y baja.

El tamaño de la muestra (n) se determinó por medio del programa informático Epi Info 7 con una población de 15,000 personas, una prevalencia de 7.4% como referencia y un N.C. de 95%, resultando 287 personas.

Los criterios de inclusión para el reclutamiento de sujetos de estudio fueron (1) que los pacientes fueran donantes seleccionados, para lo cual debían cumplir con lo estipulado en la NOM-253-SSA1-2012 y (2) que decidieran participar voluntariamente en el estudio. Se le invitó a participar a cada uno de los pacientes en el protocolo de investigación, aclarando que no habría remuneración económica y explicándole verbalmente lo relativo al mismo. Si el paciente aceptaba participar, se le pedía firmar un consentimiento informado y posteriormente se le solicitaba que respondiera un cuestionario previamente validado para fines epidemiológicos (Alvarado-Esquivel, 2007).

Material Biológico

Los voluntarios se sometieron a la obtención de muestra de sangre por punción venosa en tubo sin aditivo. Las muestras fueron centrifugadas y separadas del paquete globular para almacenar el suero temporalmente a 4°C en el refrigerador del centro donde fue captado el donante. Posteriormente se transportaron en hielera con refrigerantes al Laboratorio de Análisis Clínicos y de Investigación de la Universidad de Sonora para su almacenamiento a – 20°C.

Las muestras fueron enviadas a la Universidad Juárez del Estado de Durango en hielera con refrigerantes para analizarse en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina de la misma institución.

Diseño Experimental

Posterior a la separación de suero y transporte al laboratorio, las muestras de suero de los sujetos de estudio, se evaluaron para la determinación de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* por método de Ensayo de Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA). Aquellas determinaciones con resultados que dieran indicios de infección reciente, se someterían al análisis por Test de Avidéz,

sin embargo, esto no fue posible para este estudio. El algoritmo del procesamiento de muestras se despliega en la Figura 5.

Análisis de Muestras

Se evaluaron muestras de suero de 408 donadores de sangre voluntarios con un kit comercial de ELISA de la marca Diagnostic Automation, Inc. (Woodland Hills, CA, USA), para la detección de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* IgG e IgM. La casa comercial que produce el material de análisis es una empresa certificada por la Food and Drugs Administration (FDA) y las ISO 9001:2008 y 13485:2003. Las determinaciones se llevaron a cabo según las especificaciones del fabricante.

Para el análisis de IgG e IgM anti-*Toxoplasma gondii*, se determinaron factores denominados índice Toxo G e índice Toxo M, respectivamente. Éstos se calcularon para cada determinación, dividiendo el valor medio de cada muestra entre el valor medio del punto de corte del calibrador. Se consideraron positivas para IgG e IgM, aquellas muestras que tuviesen índices IgG e IgM mayor o igual que 1.0 (> 8 IU/ml).

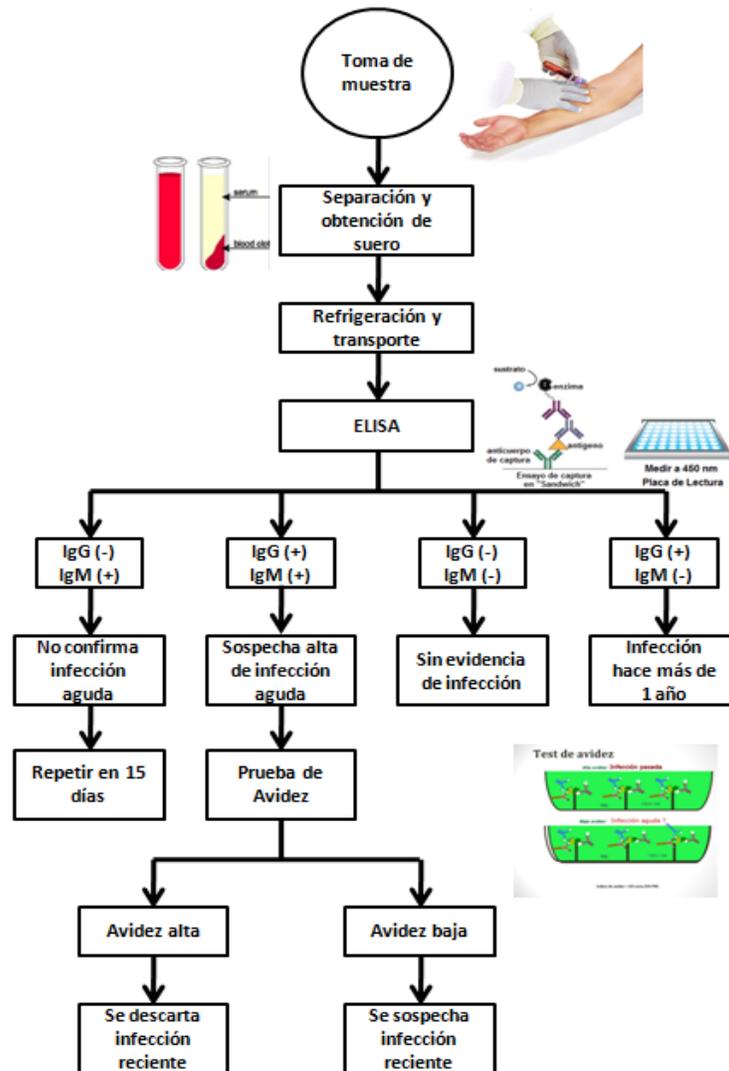


Figura 5. Diagrama de flujo del diagnóstico serológico de Toxoplasmosis (modificada de Alvarado-Esquivel y Lozano-Avilés *et al.* 2016, información no publicada).

Análisis Estadístico

El análisis de datos recabados en el cuestionario realizado a los donadores, se analizó con el mismo paquete estadístico antes mencionado. Se utilizaron estadísticos descriptivos para variables numéricas (media y mediana) y categóricas (frecuencia o porcentaje). Además, para comparación de frecuencias entre grupos se utilizó el Test de Mantel-Haenszel y el Test Exacto

de Fisher (cuando el número de celdas fue < 5). En el caso de variables ordinales, se utilizó Chi cuadrada para medir la tendencia.

Se llevaron a cabo análisis bivariado y multivariado con el fin de evaluar la asociación entre las características de los pacientes y la exposición a *T. gondii*. Como criterio de exclusión para el análisis multivariado, se consideraron variables resultantes del análisis bivariado con $P < 0.05$. Se calculó Razón de Probabilidad (Odds Ratio = O.R.) y un 95% de Intervalo de Confianza (I.C.) por medio del análisis multivariado, utilizando múltiple regresión logística incondicional. Se consideraron valores de $P < 0.05$ como estadísticamente significativos y por lo tanto se establecieron dichas variables como relacionadas con la exposición al parásito.

Análisis Climatológico

Se realizó un análisis climatológico de las ciudades de Hermosillo, Durango, Guadalajara, Ciudad de México y Mérida. Se obtuvieron datos meteorológicos históricos de 1981 – 2010 provistos por el Servicio Meteorológico Nacional (SMN) de cinco estaciones de vigilancia climática, una de cada ciudad. Las estaciones se eligieron en base a su posición más interna a la región en que están establecidas y estas fueron: 000261338 Hermosillo I (DGE), 00010092 Durango (DGE), 00014121 Guadalajara (SMN), 00009014 Colonia Santa Úrsula Coapa (D.F.) y 00031044 Mérida, Centro. Ésta información está disponible en la página web de SMN (2010).

Los datos utilizados fueron Temperatura Máxima Normal, Temperatura Máxima Mensual, Temperatura Mínima Normal, Temperatura Mínima Mensual y Precipitación Normal. Se promediaron los datos disponibles y se graficaron como referencia para ilustrar las variaciones climáticas de Temperatura en las Temporada de Verano e Invierno; y de Precipitación Media Anual en cada ciudad. Así mismo, se graficaron dichos datos contra la seroprevalencia de *T. gondii* en Donadores de Sangre, reportada para la respectiva ciudad y se calculó el Coeficiente de Determinación (R^2) para intentar evidenciar correlación.

Es necesario comentar que también se buscaron datos referentes al índice de Radiación Ultravioleta (IUV) para cada región. No obstante, no se encontraron en la web, datos oficiales de este parámetro ya que no existe actualmente un organismo que lo provea en México.

RESULTADOS

Análisis de Muestras

Después de realizar el análisis de anticuerpos IgG e IgM anti-*Toxoplasma gondii* para cada paciente, se determinó un total de 55 pacientes positivos para IgG (55/408, 13.5%), de los cuales 12 también fueron positivos para IgM (12/408, 2.94%; 12/55, 21.8%). El resultado se compara con los de otros estudios similares en la Figura 6.

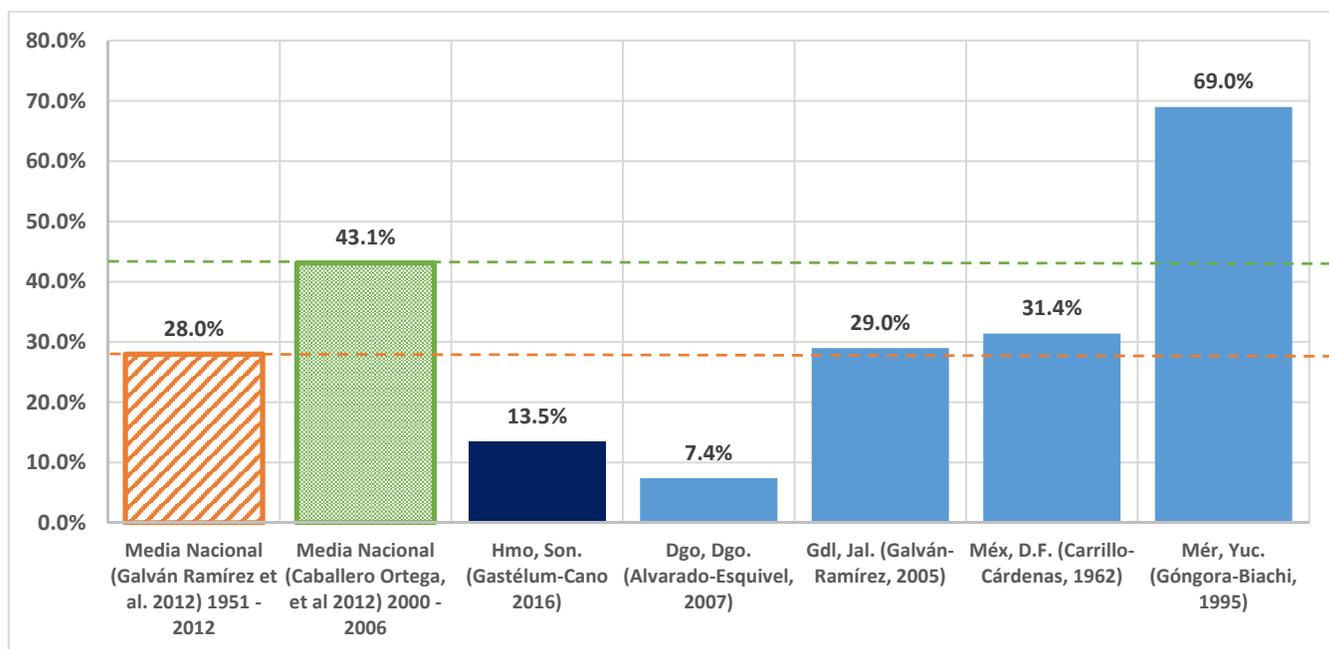


Figura 6. Comparación de seroprevalencia en donadores de sangre en la ciudad de Hermosillo, con respecto a los obtenidos por otros estudios similares.

De los 55 donadores seropositivos para IgG, 32 (58.2%) tuvieron niveles de IgG por arriba de 150 UI/mL, 3 (5.4%) entre 100 y 150 UI/mL, y 20 (36.4%) entre 12 y 97 UI/mL. La seroprevalencia de IgG anti-*Toxoplasma gondii* en donadores de sangre del Instituto Mexicano del Seguro Social (43/308: 14.0%) fue similar ($P = 0.61$) que aquella obtenida del Centro Estatal de Transfusión Sanguínea (12/100: 12.0%).

Análisis Estadístico

De los 408 donadores de sangre estudiados se obtuvo una media muestral de 31.77 ± 9.52 y un intervalo desde 18 – 60 años de edad.

Para el caso de la correlación entre aspectos sociodemográficos y la seropositividad a IgG anti-*Toxoplasma gondii* de los pacientes, el análisis bivariado mostró que la edad, residencia, nivel educativo y ocupación se encontraron con un valor de $P < 0.05$. Mientras que otros mostraron un valor superior. Los detalles de la selección se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Análisis bivariado de características sociodemográficas y prevalencia de infección por *T. gondii*

Características	Sujetos No.	Prevalencia de infección por <i>T. gondii</i>		P
		No.	%	
Grupos de edad (en años)				
30 o menos	206	15	7.3	0.001
31-50	186	38	20.4	
>50	16	2	12.5	
Género				
Masculino	334	47	14.1	0.45
Femenino	74	8	10.8	
Lugar de nacimiento				
Sonora	366	49	13.4	0.59
Otro estado	39	5	12.8	
Otro país	3	1	33.3	
Área de residencia				
Urbana	373	45	12.1	0.008
Suburbana	27	9	33.3	
Rural	8	1	12.5	
Educación				
Sin estudios	10	4	40.0	0.004
1 a 6 años (Primaria)	48	6	12.5	
7 - 12 años (Secundaria-Preparatoria)	216	36	16.7	
>12 años (Universitaria o Posgrado)	134	9	6.7	
Ocupación				

Trabajador ^a	328	51	15.5	0.01
No trabajador ^b	80	4	5.0	
Nivel socioeconómico				
Bajo	195	32	16.4	0.24
Medio	212	23	10.8	
Alto	1	0	0.0	

^aTrabajador: construcción, profesionista, comerciante, agricultura, obrero, y otros.

^bNo trabajador: ama de casa, estudiante y desempleado.

Fuente: elaboración propia en base a resultados.

Así mismo, en el análisis bivariado de los aspectos clínicos de los donadores de sangre y su relación con la seropositividad a IgG se encontró que la presencia de linfadenopatía, frecuente dolor abdominal y de cabeza, mareos, problemas de memoria, reflejos, oído y visión, así como antecedentes quirúrgicos, transfusión sanguínea y trasplantes, tuvieron valores de $P < 0.05$ sugiriendo que no existe correlación. En mujeres, se encontró una correlación entre la seropositividad a *T. gondii* con el número de embarazos, parto y cesáreas como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Análisis bivariado de eventos obstétricos e infección por *T. gondii* en donadores de sangre de género femenino

Características	Sujetos No.	Prevalencia de infección por <i>T. gondii</i>		P
		No.	%	
Embarazos				
Ninguno	21	1	4.8	0.01
Uno	6	0	0	
Dos	17	1	5.9	
Tres	13	1	7.7	
Cuatro	7	2	28.6	
Cinco	1	1	100	
Partos				
Ninguno	36	4	11.1	0.03
Uno	8	1	12.5	
Dos	13	0	0	

Tres	6	0	0	
Cuatro	1	0	0	
Cinco	1	1	100	
Cesáreas				
Ninguno	43	2	4.7	0.01
Uno	10	0	0	
Dos	4	1	25	
Tres	8	3	37.5	
Mortinatos				
No	64	6	9.4	1.00
Sí	1	0	0	
Abortos				
No	59	6	10.2	1.00
Sí	6	0	0	

Fuente: elaboración propia en base a resultados.

En cuanto al análisis para la búsqueda de asociación entre los hábitos de donadores y su seropositividad, se encontraron valores de $P < 0.05$ para consumo de tabaco, limpieza de excrementos de gato y tipo de suelo en casa. Mientras que otras como el contacto con animales, antecedentes de viaje, contacto con suelo, frecuencia de comer fuera de casa, consumo de carne cruda o mal cocinada, mostraron valores de $P > 0.05$, quedando descartadas. Los detalles de la selección se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Análisis bivariado de una selección de factores de riesgo de infección por *T. gondii*.

Características	Sujetos		Prevalencia de infección por <i>T. gondii</i>		P
	No.	No.	No.	%	
Gatos en los alrededores					
Sí	265	39	14.7		0.31
No	143	16	11.2		
Limpieza de excremento de gato					
Sí	42	10	23.8		0.03
No	366	45	12.3		
Consumo de carne de puerco					
Sí	269	39	14.5		0.40

No	139	16	11.5	
Consumo de carne de oveja				
Sí	24	1	4.2	0.22
No	384	54	14.1	
Consumo de carne de paloma				
Sí	2	1	50.0	0.25
No	406	54	13.3	
Consumo de carne de pato				
Sí	2	1	50.0	0.25
No	406	54	13.3	
Consumo de carne de codorniz				
Sí	4	1	25.0	0.44
No	404	54	13.4	
Consumo de carne de venado				
Sí	40	3	7.5	0.24
No	368	52	14.1	
Consumo de carne de iguana				
Sí	2	1	50.0	0.25
No	406	54	13.3	
Consumo de carne de pescado				
Sí	244	39	16.0	0.07
No	164	16	9.8	
Consumo de alcohol				
Sí	171	23	13.5	0.98
No	237	32	13.5	
Consumo de Tabaco				
Sí	61	14	23.0	0.01
No	347	41	11.8	
Uso de drogas				
Sí	45	10	22.2	0.06
No	363	45	12.4	
Contacto con tierra				
Sí	61	11	18.0	0.25
No	347	44	12.7	
Se lava las manos antes de comer				
Sí	390	50	12.8	0.08
No	18	5	27.8	
Piso de vivienda				
Material (Vitropiso, madera, etc.)	204	26	12.7	0.03
Cemento	203	28	13.8	
Tierra	1	1	100.0	

Fuente: elaboración propia en base a resultados.

El análisis multivariado de los datos sociodemográficos y de hábitos de los donadores de sangre seropositivos, mostraron que la seropositividad a *T. gondii* estuvo asociada con la edad (OR = 1.74; 95% IC: 1.03 – 2.94; P = 0.03), y al consumo de tabaco (OR = 2.09; 95% IC: 1.02 – 4.29; P = 0.04), tal como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7. Análisis multivariado de la selección de características de donadores de sangre asociadas a la exposición a *T. gondii*

Características	Razón de Probabilidad (O.R.)	95% I.C.	P
Edad	1.74	1.03-2.94	0.03
Residencia en suburbios	1.56	0.78-3.12	0.20
Educación	0.76	0.48-1.19	0.23
Trabajador	0.38	0.13-1.15	0.08
Limpieza de excrementos de gato	0.47	0.20-1.09	0.08
Piso de vivienda	0.83	0.43-1.58	0.57
Uso de tabaco	2.09	1.02-4.29	0.04

Fuente: elaboración propia en base a resultados.

Por otro lado, se analizó la correlación de seropositividad a IgM anti-*Toxoplasma gondii* con respecto a características sociodemográficas, clínicas y de hábitos, de los 55 donadores de sangre seropositivos a IgG. Las variables de ausencia de gatos en las cercanías y consumo de carne de pavo, mostraron asociación con la seropositividad a IgM (P > 0.05). El análisis se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8. Correlación de seroprevalencia de anticuerpos IgM anti-*Toxoplasma gondii* con la selección de características de los 55 donadores de sangre seropositivos para IgG

Características	Sujetos No.	Seroprevalencia de IgM anti- <i>Toxoplasma gondii</i>		P
		No.	%	
Grupos de edad (años)				
30 o menos	15	7	46.7	0.01
31 - 50	38	4	89.5	
> 50	2	1	50.0	
Gatos en los alrededores				
Sí	39	4	10.3	0.003
No	16	8	50.0	
Consumo de carne de pavo				
Sí	9	5	55.6	0.01
No	46	7	15.2	

Fuente: elaboración propia en base a resultados.

Análisis Climatológico

Los resultados para del análisis de datos climatológicos de las ya citadas ciudades se despliegan en la Tabla 9 y en las Figuras 7, 8 y 9. No se encontró información suficiente para determinar la dispersión de los datos de precipitación anual, por lo que aparecen No Disponibles (ND) y no se incluyó un gráfico que ilustrara dicha dispersión.

Tabla 9. Datos climatológicos obtenidos para cada ciudad (1981 – 2010)

	TMMax. (°C)		TMMáx. MMC (°C)		TMMín. (°C)		TMMín. MMF (°C)		Precipitación Anual	
	Media	S	Media	S	Media	S	Media	S	Media	S
HMO	38.2	0.8	40.6	1.1	38.2	0.8	40.6	1.1	360.0	ND
DGO	28.4	1.5	30.5	2.3	28.4	1.5	30.5	2.3	432.1	ND
GDL	28.5	2.4	30.6	3.3	28.5	2.4	30.6	3.3	924.7	ND
MÉX	24.9	0.9	28.3	2.6	24.9	0.9	28.3	2.6	816.9	ND
MÉR	34.8	0.2	36.8	0.8	34.8	0.2	36.8	0.8	1094.8	ND

MMC = Mes más Cálido; MMF = Mes más frío; ND = No Disponible

HMO = Hermosillo; DGO = Durango; GDL = Guadalajara; MÉX = Cd. De México; MÉR = Mérida

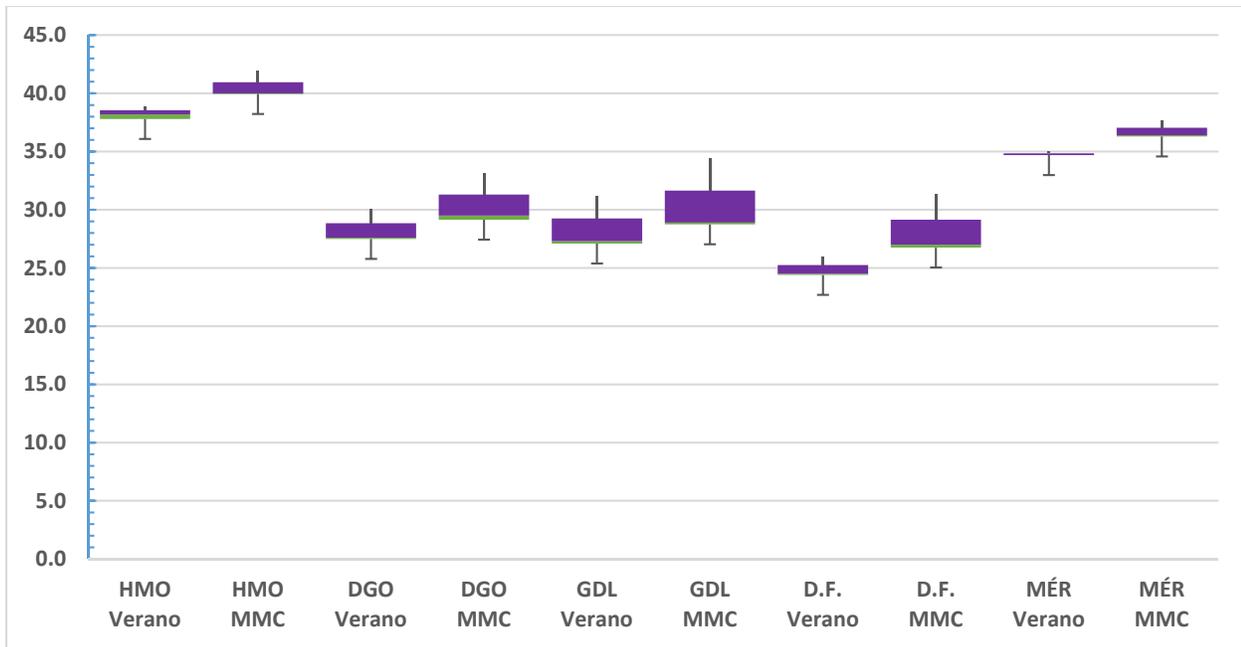


Figura 7. Variación de temperatura media máxima por municipio en °C (1981 – 2010).

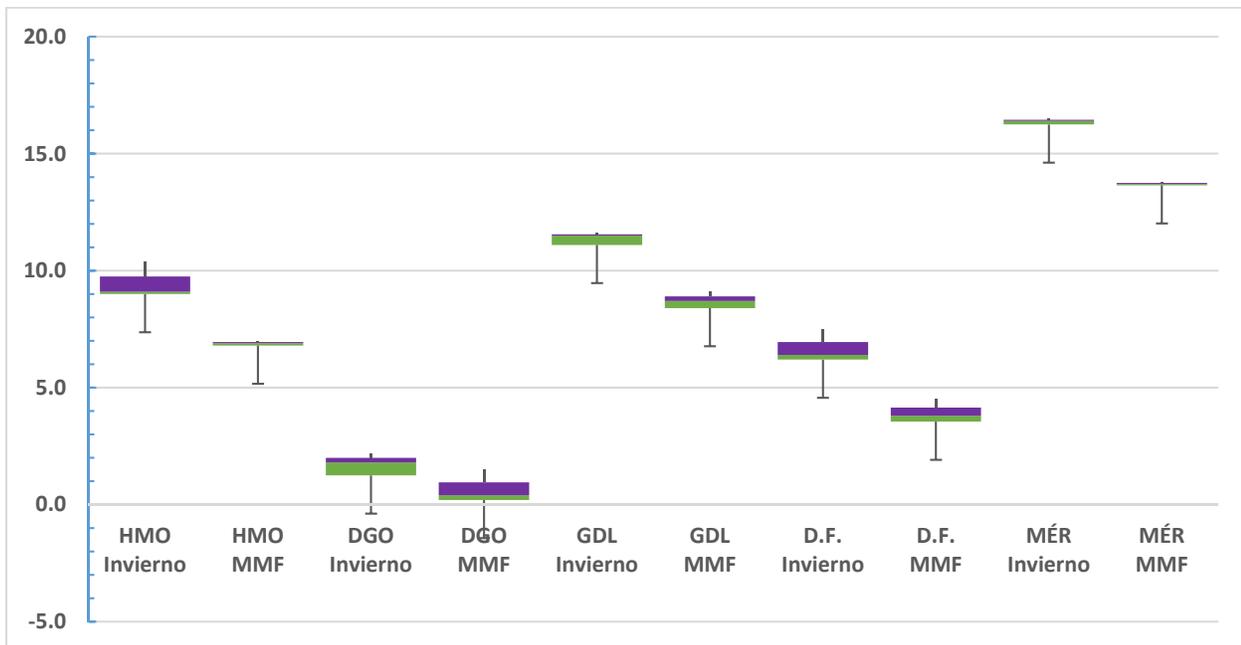


Figura 8. Variación de temperatura media mínima por ciudad en °C (1981-2010).

Los coeficientes de determinación (R^2) para la seroprevalencia en función de TMMáx, TMMín y Precipitación fueron ≈ 0.03 , 0.70 y 0.78 respectivamente. La dispersión de datos de este último parámetro se muestra en la Figura 9.

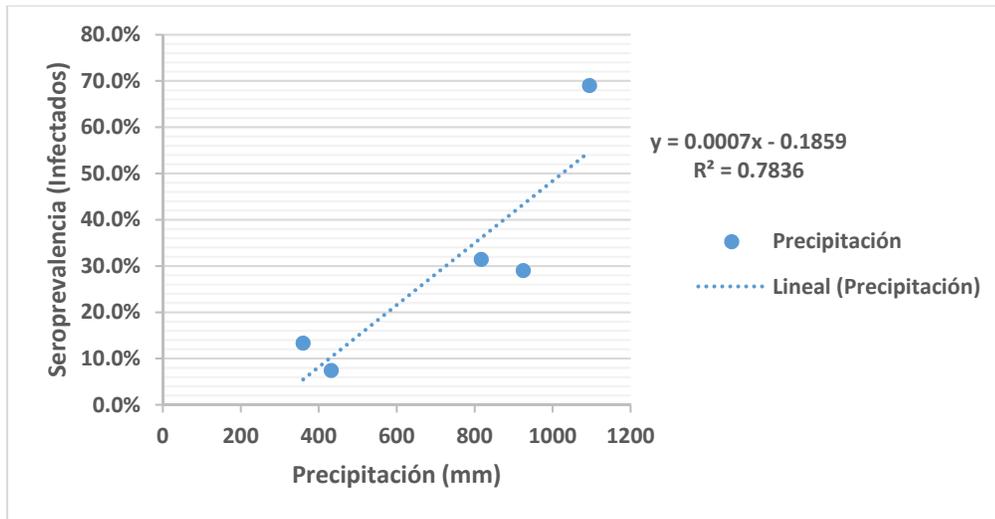


Figura 9. Precipitación anual promedio contra seroprevalencia por ciudad.

DISCUSIÓN

La seroprevalencia de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* obtenida en este trabajo mediante el análisis de muestra de suero de donadores de sangre de la Ciudad de Hermosillo, se situó por debajo de la media nacional fijada por dos diferentes referencias encontradas en la literatura, tal y como se planteó en las hipótesis. Además, estuvo por debajo de aquellas reportadas en las ciudades de Guadalajara, Cd. de México y Mérida en estudios similares, mientras que se mostró por encima de la seroprevalencia hallada en el estudio llevado a cabo en Durango.

El análisis multivariado señaló una asociación entre el consumo de tabaco y la exposición de donadores de sangre de Hermosillo a *T. gondii*. Extrañamente, este es el primer estudio a conocimiento del autor que señala tal hallazgo. No está claro porque los pacientes fumadores tuvieron una seroprevalencia mayor que los no fumadores. Sin embargo, es probable que la explicación reside en el hábito mismo y lo que conlleva. Los fumadores rara vez se lavan las manos antes de fumar y tienden a compartirse el cigarro cuando están en grupo; por lo que más manos sucias tienen contacto con el filtro, el cual es llevado directamente a labios y boca. Por otra parte, la exhalación de humo y aire, puede ser la vía de introducción de partículas ambientales capaces de servir de vehículos de ooquistes esporulados de *T. gondii*.

Desde otro punto de vista, recientemente se ha sabido que la infección por *T. gondii* conduce a cambios conductuales; por lo que una hipótesis probable es que el parásito induce deseos de fumar al hospedero. Lo cierto es que futuros estudios que determinen la relación entre el hábito de fumar y la exposición de *T. gondii*, son necesarios para explicar este hallazgo.

La seropositividad en mujeres correlacionada con embarazos, partos y cesáreas, es fácilmente explicable en virtud de la asociación hallada con la Edad. Entre más edad tiene la paciente, es más susceptible a una mayor cantidad de eventos obstétricos.

Por otro lado, la asociación entre la edad, la ausencia de gatos en las cercanías y el consumo de carne de pavo con la seropositividad a IgM anti-*Toxoplasma gondii*; puede interpretarse como mayor probabilidad de ser infectado por *T. gondii* con el paso del tiempo. Mientras que las últimas dos asociaciones, pueden entenderse como un mayor riesgo de infección por consumir alimentos; particularmente (en este trabajo) carne de pavo, que por el contacto con ooquistes ambientales procedentes de heces de felinos.

El presente estudio demostró una proporción de pacientes con IgM anti-*Toxoplasma gondii* positiva, mayor que aquella encontrada por Alvarado-Esquivel (2007) en Durango (1.9%). Esto se traduce como una mayor probabilidad de contagio de Toxoplasmosis debido a una transfusión sanguínea. No obstante, una determinación de Test de Avidéz llevaría a una

estimación de riesgo más cercana y el análisis por métodos moleculares sería lo más contundente para estos fines. Lamentablemente, estos no estuvieron disponibles para el presente estudio.

Los hallazgos en seropositividad, también pueden deberse a las condiciones climáticas de la ciudad de Hermosillo, México. Los análisis de correlación sugieren que las condiciones climáticas; en particular temperaturas bajas y precipitación, podrían influir de manera limitada en la exposición de la población de donadores de sangre a *T. gondii*. Dicha limitación podría residir en la intervención de otros factores climáticos y socioeconómicos, que no permiten que el modelo funcione óptimamente. Además, es necesario realizar más estudios en donadores de sangre en la república mexicana para ver si esta tendencia continúa.

También es posible apreciar que la ciudad de Durango con temperaturas hasta por debajo de 0°C y poca precipitación anual, alberga una menor prevalencia del parásito. Por otro lado, es notorio que la ciudad de Mérida con un clima menos variable y apacible, y una mayor precipitación anual, repunta en cifras de seroprevalencia. Así mismo, las ciudades de Guadalajara y México, con temperaturas medias altas y bajas, y precipitaciones similares, registran seroprevalencias similares entre ellas.

Para el caso de Hermosillo, encontramos una temperatura media máxima en los meses más calurosos de hasta 41°C y una seroprevalencia apenas por encima de la documentada en Durango, en donde las temperaturas medias máximas son altas, pero no comparables con las de Hermosillo. También encontramos que Hermosillo, registra temperaturas medias comparables con las de Guadalajara, pero mucho mayores que las de Durango.

Esto parece indicar que las temperaturas altas, al menos las que logra alcanzar Hermosillo en la estación de verano, probablemente no están coadyuvando a reducir la viabilidad de ooquistes ambientales en gran medida como se pensaba. Pero también parece señalar que la combinación de climas fríos y secos reduce drásticamente la presencia de *Toxoplasma gondii* en una región, mientras que la combinación de climas cálidos y húmedos la eleva, tal como indica la literatura. Cabe señalar, que Hermosillo registra menor precipitación que Durango, sin embargo, la seroprevalencia es menor en esta ciudad. Esto sólo evidencia que la correlación no es perfecta y que probablemente existen otros factores involucrados en la exposición de la población de determinada región a *T. gondii*.

CONCLUSIONES

La seroprevalencia de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* hallada en donadores de sangre de la ciudad de Hermosillo, México efectivamente se encuentra por debajo de la media nacional fijada por Galván-Ramírez *et al.* (2012) y Caballero-Ortega *et al.* (2012) comprobándose la hipótesis principal de este proyecto. No obstante, los factores de riesgo de la población de donadores de sangre de dicha ciudad fueron el hábito de fumar tabaco, la edad y el consumo de carne de pavo. En este último caso, no se cumplió la hipótesis de trabajo planteada respecto a los hábitos de alimentación. Por otra parte, la presencia de gatos cerca del lugar de residencia, no representó un factor de riesgo.

En virtud de que no se determinó otro factor de riesgo relacionado con las condiciones sociodemográficas y de higiene de la población, se acepta la hipótesis de trabajo de que dichas condiciones de la población de donadores de sangre de Hermosillo, contribuyen a la baja seroprevalencia con respecto a la media nacional.

Por otra parte, se estima que las altas temperaturas que alcanza la ciudad de Hermosillo en verano, no influye tanto en la reducción de viabilidad del ooquiste, pero sí el clima seco. Así, se concluye que el clima de la ciudad de Hermosillo de alguna manera influye en que los donadores de sangre mantengan una baja seroprevalencia con respecto a la media nacional y otras ciudades de clima más tropical.

De esta manera, los objetivos establecidos en este proyecto y realizados por esta metodología y sus limitaciones, fueron cumplidos. Aunque las estimaciones de riesgo de contagio de Toxoplasmosis por transfusión sanguínea, pueden convertirse en aseveraciones por metodologías más efectivas; este estudio provee un acercamiento a la realidad del riesgo de transmisión de esta enfermedad por vía transfusional y evidencia la exposición a *T. gondii* de donadores de sangre de la ciudad de Hermosillo, México.

RECOMENDACIONES

- Realizar estudios diseñados para evidenciar y explicar la relación existente entre el hábito de fumar y la exposición a *T. gondii*.
- Utilizar Test de Avidéz o en su defecto técnicas de PCR para la estimación de riesgo de Toxoplasmosis por transfusión sanguínea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdul-Ghani R. (2011). Polymerase chain reaction in the diagnosis of congenital toxoplasmosis: more than two decades of development and evaluation. *Parasitol. Res.*, 108(3). 505–512.
2. Afonso, C.; Paixão, V. B. y Costa, R. M. (2012). Chronic *Toxoplasma* Infection Modifies the Structure and the Risk of Host Behavior. *PLoS ONE*, 7(3). e32489. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0032489>
3. Alvarado-Esquivel, C.; Mercado-Suárez, M. F.; Rodríguez-Briones, A.;... Martínez-García S. A., (2007). Seroepidemiology of infection with *Toxoplasma gondii* in healthy blood donors of Durango, Mexico. *BMC Infect. Dis.*, 7(1). 75 – 82.
4. Bohne, W.; Heesemann, J. y Gross, U. (1994). Reduced replication of *Toxoplasma gondii* is necessary for induction of bradyzoite-specific antigens: a possible role for nitric oxide in triggering stage conversion. *Infect. Immun.*, 62(1). 1761–1767.
5. Bessières, M. H.; Berrebi, A.; Cassaing, S.; Fillaux, J.; Cambus, J. P.; Berry, A.; Assouline, C.;... Magnaval, J. F., (2009). Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 14(2). 389-392.
6. Bobić, B.; Klun, I.; Nikolić, A. y Djurković-Djaković, O. (2012). *Toxoplasma gondii* Infection in South-East Europe: Epidemiology and Epizootiology. En Djurković-Djaković, O. *Toxoplasmosis*. República Checa, Recent Advances. Intech. DOI: 10.5772/50831.
7. Carrillo-Cárdenas, C. (1962) Toxoplasmosis en donadores de sangre. *Rev Med Hosp Gen Mex*, 25(1). 295–297.
8. Center for Disease Control and Prevention, 2014. Neglected Parasitic Infections (NPIs) in the United States. Recuperado de: <http://www.cdc.gov/parasites/npi/>. Consultado: 06/12/2015
9. Center for Disease Control and Prevention, 2013. Toxoplasmosis (*Toxoplasma* infection). Recuperado de: <http://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/>. Consultado: 06/12/2015
10. Center for Disease Control and Prevention, 2013. Toxoplasmosis (*Toxoplasma* infection). Recuperado de: <http://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/treatment.html>. Consultado: 03/12/2015
11. Center for Disease Control and Prevention, 2015. Toxoplasmosis (*Toxoplasma* infection). Recuperado de: <http://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/epi.html>. Consultado: 03/12/2015

12. Chiang, T.-Y., Hsieh, H.-H., Kuo, M.-C., Chiu, K.-T., Lin, W.-C., Fan, C.-K., ... Ji, D.-D. (2012). Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* Infection among Healthy Blood Donors in Taiwan. *PLoS ONE*, 7(10), e48139. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0048139>.
13. Commodaro, A. G.; Belfort, R. N.; Rizzo, L. V.; Muccioli, C.; Silveira, C.; Burnier Jr., M. N. y Belfort, R. Jr. (2009). Ocular toxoplasmosis: an update and review of the literature. *Mem. do Inst. Oswaldo Cruz*, 104(2). 345 – 350.
14. Contini, C.; Giuliadori, M.; Cultrera, R. y Seraceni, S. (2006). Detection of clinical-stage specific molecular *Toxoplasma gondii* gene patterns in patients with toxoplasmic lymphadenitis. *J. Med. Microbiol.*, 55(6). 771 – 774. doi: 10.1099/jmm.0.46482-0
15. Contreras, M. C., Salinas, P., Sandoval, L., Rojas, A., Villarroel, F. & Solis, F. (1996). Seroepidemiology of human toxoplasmosis in Chile. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 38(6). 431 – 435.
16. Dass, S. A. H.; Vasudevan, A.; Dutta, D.; Soh, L. J. T.; Sapolsky, R. M. & Vyas, A., (2011). Protozoan Parasite *Toxoplasma gondii* Manipulates Mate Choice in Rats by Enhancing Attractiveness of Males. *PLoS ONE*, 6(11). e27229. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0027229>
17. Daubener, W.; Spors, B.; Hucke, C.; Adam, R.; Stins, M.; Kim, K. S. y Schroten, H. (2001). Restriction of *Toxoplasma gondii* growth in human brain microvascular endothelial cells by activation of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Infect Immun.*, 69 (1). 6527–6531.
18. Delair, E.; Latkany, P.; Noble, G.; Rabiah, P.; McLeod, R. y Brézin, A. (2011). Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis. *Ocular immunol. and inflammation*. 2011; 19(2):91–102.
19. Dellinger, E. P. & Anaya, D. A. (2008). Infectious and immunologic consequences of blood transfusion. *Critical care*, 8(2). 18 – 23.
20. Dirección General de Epidemiología, (2014). Anuarios de Morbilidad. Recuperado de: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>. Consultado: 06/12/2015
21. Dubey, J. P., (2010) Toxoplasmosis of animals and humans, second edition. Boca Raton, CRC Press. 313.
22. Durán-Saavedra, R. (2011). Toxoplasmosis. En Becerril-Flores, M. A. (3ra. Edición), en Parasitología clínica. 122 - 136. México, D.F.: McGraw-Hill Editores.
23. Eckert, G. U.; Melamed J. y Menegaz, B., (2007). Optic nerve changes in ocular toxoplasmosis. *Eye*, 21(6). 746–751.

24. Fentress, S. J.; Behnke M. S.; Dunay, I. R.; Mashayekhi, M.; Rommereim, L. M. y Fox, B. A., (2010) Phosphorylation of immunity-related GTPases by a *Toxoplasma gondii*-secreted kinase promotes macrophage survival and virulence. *Cell Host & Microbe*, 8(1). 484–495.
25. Fox, B. A.; Gigley, J. P. y Bzik, D. J. (2004). *Toxoplasma gondii* lacks the enzymes required for de novo arginine biosynthesis and arginine starvation triggers cyst formation. *Int. J. Parasitol.*, 34(1).323–331.
26. Fuks, J. M., Arrighi, R. B. G., Weidner, J. M., Mendu, S. K, Jin, Z., Wallin, R. P. A.,... Barragan, A. (2012). GABAergic Signaling Is Linked to a Hypermigratory Phenotype in Dendritic Cells Infected by *Toxoplasma gondii*. *PLoS Pathogens*, 8(12). e1003051. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003051>.
27. Galván-Ramírez, M. A., Troyo, R., Roman, S., Calvillo-Sanchez, C. & Bernal-Redondo, R. M. (2012). A systematic review and meta-analysis of *Toxoplasma gondii* infection among the Mexican population. *Parasites & Vectors.*, 5(1). 271 – 283.
28. Garweg, J. G. y Candolfi, E., (2009). Immunopathology in ocular toxoplasmosis: facts and clues. *Mem. Do Inst. Oswaldo Cruz*. 2009, 104(2). 211–220.
29. Gazzinelli, R. T.; Hakim, F. T.; Hieny, S.; Shearer, G. M. y Sher, A., (1991) Synergistic role of CD4+ and CD8+ T lymphocytes in IFN-gamma production and protective immunity induced by an attenuated *Toxoplasma gondii* vaccine. *J. Immunol.* 146(1): 286–292.
30. Gazzinelli, R.; Xu, Y.; Hieny, S.; Cheever, A. y Sher, A. (1992). Simultaneous depletion of CD4+ and CD8+ T lymphocytes is required to reactivate chronic infection with *Toxoplasma gondii*. *J Immunol.*, 149(1). 175–180.
31. Gilot-Fromont, E.; Lélou, M.; Dardé, M. L.; Richomme, C.; Aubert, D.; Afonso, E.,... Villena, I., (2012). The Life Cycle of *Toxoplasma gondii* in the Natural Environment. en Djurković-Djaković, O. *Toxoplasmosis*. República Checa, Recent Advances. Intech. DOI: 10.5772/48233.
32. Gongora-Biachi, R., González-Martínez, P., Castro-Sansores, C., Alvarez-Moguel, R., Pavía-Ruz, N., Lara-Perera, D., Alonzo-Salomón, G., Palacios-Pérez, E. (1998). Anticuerpos contra *Toxoplasma gondii* en pacientes con VIH en Yucatán. *Rev. Invest. Clin.*, 50(5). 419-422.
33. Grigg, M. E.; Ganatra, J.; Boothroyd, J. C. y Margolis, T. P. (2001). Unusual Abundance of Atypical Strains Associated with Human Ocular Toxoplasmosis. *J. of Infect. Dis.* 184(1). 633–639.

34. Grigg ME, Sundar N. Sexual recombination punctuated by outbreaks and clonal expansions predicts *Toxoplasma gondii* population genetics. *Int. J. for Parasitol.*, 2009; 39(8):925–933.
35. Halonen, S. K., & Weiss, L. M. (2013). Toxoplasmosis. *Handbook of Clin. Neurol.*, 114, 125–145. <http://doi.org/10.1016/B978-0-444-53490-3.00008-X>
36. Hill, D. y Dubey, J. P., (2002). *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin. Microbiol. Infect.*, 8(10). 634–640.
37. Howe, D. K. y Sibley, L. D., (1995). *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *J. Infect. Dis.* 172(1). 1561–1566.
38. Howe, D. K.; Honore, S.; Derouin, F. y Sibley, L. D. (1997). Determination of genotypes of *Toxoplasma gondii* strains isolated from patients with toxoplasmosis. *J. Clin. Microbiol.*, 35(1). 1411–1414.
39. Jones, J.; Lopez, A. y Wilson, M. (2003). Congenital toxoplasmosis. *Am. Fam. Physician.*, 67(10). 2131–2138.
40. Jones, J. L., Parise, M. E. & Fiore, A. E., (2014). Neglected Parasitic Infections in the United States: Toxoplasmosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 90(5). 794–799.
41. Kasper, L. H.; Khan, I. A.; Ely, K. H.; Buelow, R. y Boothroyd, J. C. (1992). Antigen-specific (p30) mouse CD8+ T cells are cytotoxic against *Toxoplasma gondii*-infected peritonealmacrophages. *J. Immunol.*, 148(1). 1493–1498.
42. Khan, A.; Su, C.; German, M.; Storch, G. A.; Clifford, D. B. and Sibley, L. D. (2005). Genotyping of *Toxoplasma gondii* Strains from Immunocompromised Patients Reveals High Prevalence of Type I Strains. *J. of Clin. Microbiol*, 43(12). 5881–5887.[doi:10.1128/JCM.43.12.5881–5887.2005](https://doi.org/10.1128/JCM.43.12.5881-5887.2005)
43. Khan, A.; Jordan, C.; Muccioli, C.; Vallochi, A.; Rizzo, L. V.; Belfort, R.,... Sibley, L. D. et al.(2006). Genetic divergence of *Toxoplasma gondii* strains associated with ocular toxoplasmosis, Brazil. *Emer. infec. dis.*, 12(6). 942–949.
44. Khan, A.; Behnke, M. S.; Dunay, I. R.; White, M. W. y Sibley, L. D., (2009). Phenotypic and gene expression changes among clonal type I strains of *Toxoplasma gondii*. *Eukaryot Cell*, 8(1). 1828–1836.
45. Lappalainen, M.; Koskela, P.; Koskiniemi, M.; Ammälä, P.; Hiilesmaa, V.; Teramo, K.;...Hedman, K. (1993). Toxoplasmosis acquired during pregnancy: improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *J. Infect. Dis.*, 167(1). 691–697.
46. Luft, B. J. y Remington, J. S., (1992). Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin. Infect. Dis.*, 15(1). 211–222.

47. Mamidi, A.; DeSimone, J. A. y Pomerantz, R. J. (2002). Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J. of neurovirol.*, 8(3):158–167.
48. Meerbur, B. G. y Kijlstra, A. K. (2009). Changing climate - Changing pathogens. *Toxoplasma gondii* in North Western Europe. *Parasitol. Res.*, 105(1). 17-24. doi: 10.1007/s00436-009-1447-4.
49. Mets, M. B. y Chhabra, M. S.; (2008). Eye manifestations of intrauterine infections and their impact on childhood blindness. *S. of ophthalmol.*, 53(2). 95–111.
50. Montoya J. G. (2002). Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J. Infect. Dis.*, 185(1). 73–82. doi: 10.1086/338827
51. Montoya, J. G.; y Liesenfeld, O. (2004). Toxoplasmosis. *The Lancet*, 363(9425). 1965–1976. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16412-X
52. Montoya, J. G. y Remington, J. S., (2008). Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin. Infect. Dis.*, 47(4). 554–566. doi: 10.1086/590149
53. Montoya, J. G. y Rosso, F. (2005). Diagnosis and management of toxoplasmosis. *Clin. Perinatol.*, 32(1). 705–726.
54. Mordue, D. G.; Monroy, F.; La Regina, M.; Dinarello, C.A. y Sibley, L.D., (2001). Acute toxoplasmosis leads to lethal overproduction of TH1 cytokines. *J. Immunol.*, 167(1). 4574 – 4584.
55. Nicolle C, Manceaux L. 1908. Sur une infection a` corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 147(1). 763 – 766.
56. Ortiz-Alegria, L.B.; Caballero-Ortega, H.; Cañedo-Solares, I.; Rico-Torres, C. P.; Sahagún-Ruiz, A.; Medina-Escutia, M. E. y Correa, D., (2010) Congenital toxoplasmosis: candidate host immune genes relevant for vertical transmission and pathogenesis. *Genes and immunity*. 2010; 11(5):363–373.
57. Pereira-Chiocola, V. L.; Vidal, J. E. y Su, C. (2009). *Toxoplasma gondii* infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Future microbiol.*, 4(10). 1363–1379.
58. Pinlaor, S., leamviteevanich, K., Pinlaor, S., Maleewong, S. and Pipitgool, V. (2000). “Seroprevalence of specific total immunoglobulin (Ig), IgG and IgM antibodies to *toxoplasma gondii* in blood donors from Loei province, northeast Thailand” *Southeast asian j. trop. med. public health*, 31(1). 123 – 127.
59. Robert-Gangneux, F., & Dardé, M.-L. (2012). Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 25(2), 264–296. <http://doi.org/10.1128/CMR.05013-11>

60. Romand, S.; Wallon, M.; Franck, J.; Thuilliez, P.; Peyron, F. G.; y Dumon, H. (2001). Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obst. and gynecol.*, 97(2). 296–300.
61. Romand, S.; Chosson, M.; Franck, J.; Wallon, M.; Kieffer, F.; Kaiser, K.;... Picot, S. (2004). Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 190(1). 797–802.
62. Roos, D.; Crawford, M. J.; Donald, R. G. K.; Kissinger, J. C.; Klimczak, L. J. y Striepen, B., (1999). Origin, targeting, and function of the apicomplexan plastid. *Current Opinion in Microbiol.* 2(4). 426 – 432.
63. Secretaría de Salud y Asistencia (2012). NOM-253-SSA1-2012 Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Diario Oficial de la Federación. Recuperado de: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5275587&fecha=26/10/2012
64. Selseleh, M. Modarressi, M. H.; Mohebbali, M.; Shojaee, S.; Eshragian, M. R.; Selseleh, M.;... Keshavarz, H. (2012). Real-Time RT-PCR on SAG1 and BAG1 Gene Expression during Stage Conversion in Immunosuppressed Mice Infected with *Toxoplasma gondii* Tehran Strain. *The Korean J. of Parasitol.*, 50(3). 199–205. <http://doi.org/10.3347/kjp.2012.50.3.199>
65. Servicio Meteorológico Nacional (2010). Normales climatológicas. Recuperado de: http://smn.cna.gob.mx/index.php?option=com_content&view=category&id=14&Itemid=52
66. Singh, G., y Sehgal, R. (2010). Transfusion-transmitted parasitic infections. *Asian Journal of Transfusion Science*, 4(2), 73–77. <http://doi.org/10.4103/0973-6247.67018>
67. Shaddel, M., Mirzaii-Dizgah, J. & Hoshangi, M. (2014). Anti-*Toxoplasma gondii* Antibody Levels in Blood Supply of Shiraz Blood Transfusion Institute. *Iran. Iranian J. Parasitol.* 19(1). 120 – 124.
68. Skallová, A. Novotná, M., Kolbeková, P., Gasová, Z., Veselý, V., Sechovská, M. & Flegr, J. (2005). Decreased level of novelty seeking in blood donors infected with *Toxoplasma*. *Neuroendocrinol. Lett.*, 26(5). 1 – 486.
69. Skiest, D. J. (2002). Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin. infect. dis.*, 34(1). 103–15
70. Steinfeldt, T.; Konen-Waisman, S.; Tong, L.; Pawlowski, N.; Lamkemeyer, T.; Sibley, L. D.,... Howard, J. C. (2010) Phosphorylation of mouse immunity-related GTPase (IRG)

- resistance proteins is an evasion strategy for virulent *Toxoplasma gondii*. *PLoS Biol* 8: e1000576.
71. Sukthana, Y.; Mahittikorn, A.; Wickert, H. y Tansuphaswasdikul, S. (2012). A promising diagnostic tool for toxoplasmic encephalitis: tachyzoite/bradyzoite stage-specific RT-PCR. *Int. J. Infect. Dis.*, 16(4). e279-84. doi: 10.1016/j.ijid.2011.12.009.
 72. Suzuki, Y.; Orellana, M. A.; Schreiber, R. D. y Remington, J. S., (1988). Interferon-gamma: the major mediator of resistance against *Toxoplasma gondii*. *Science*, 240(1). 516–518.
 73. Tenter, A. M.; Heckeroth, A. R. y Weiss, L. M., (2000). *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int. j. parasitol.*, 30(1). 1217-1258.
 74. Thalib, L.; Gras, L.; Romand, S.; Prusa, A.; Bessieres, M. H.; Petersen, E. y Gilbert, R. E. (2005). Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *Int. J. of obst. And gynaecol.*, 112(5). 567–574. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00486.x
 75. Vallochi, A. L.; Nakamura, M. V.; Schlesinger, D.; Martins, M. C.; Silveira, C.; Belfort Jr., R. y Rizzo, L. V. (2002). Ocular toxoplasmosis: more than just what meets the eye. *Scandinavian J. of Immunol.*, 55(4). 324 – 328.
 76. Vyas, A. (2013). Parasite-augmented mate choice and reduction in innate fear in rats infected by *Toxoplasma gondii*. *J. Exp. Biol.*, 216(1). 120–126. doi: 10.1242/jeb.072983
 77. Vyas, A. (2015). Mechanisms of Host Behavioral Change in *Toxoplasma gondii* Rodent Association. *PLoS Pathogens*, 11(7). e1004935. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004935>
 78. Wallon, M.; Franck, J.; Thulliez, P.; Huissoud, C.; Peyron, F.; Garcia-Meric, P. y Kieffer, K., (2010). Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obst. and gynecol.*, 115(4):727–733.
 79. Webster, J. P. (2007). The Effect of *Toxoplasma gondii* on Animal Behavior: Playing Cat and Mouse. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3). 752–756. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbl073>
 80. Wu, S. y Morris, M., 1998. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem. J.* 336(1). 1 – 17.
 81. Zainodini, N., Zare-Bidaki, M., Abdollahi, S. H., Afrooz, M., Ziaali, N., Ebrahimian, M., & Kazemi-Arababadi, M. (2014). Molecular and Serological Detection of Acute and Latent Toxoplasmosis Using Real-Time PCR and ELISA Techniques in Blood Donors of Rafsanjan City, Iran, 2013. *Iranian J. of Parasitol.*, 9(3). 336–341.

ANEXOS

ANEXO I

Hermosillo, Sonora, a 6 de agosto de 2015

DR. ENRIQUE BOLADO MARTÍNEZ
PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE BIOÉTICA EN
INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE SONORA
Presente.-

Por medio de la presente tenga a bien recibir los documentos requeridos de acuerdo al reglamento de Bioética institucional, normatividad y en sus propios códigos de ética, el proyecto titulado "**Seroepidemiología de la Infección por *Toxoplasma gondii* en Poblaciones Diferentes del Estado de Sonora**" para ser sometido a evaluación por la H. comisión de Bioética en Investigación.

Esperando cumplir con los lineamientos establecidos en el Reglamento de manera satisfactoria y en espera de resolución favorable a la presente solicitud, me dispongo a sus apreciables órdenes para cualquier aclaración al respecto.

A T E N T A M E N T E



Dra. María Alba Guadalupe Corella Madueño
Responsable del Proyecto
Departamento de Ciencias Químico-Biológicas

C.c.p. Archivo.



UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Comisión de Evaluación y Seguimiento de Proyectos Académicos

Folio 202

En reunión celebrada el día **14 de Mayo del 2015** por la Comisión de Evaluación y Seguimiento de Proyectos Académicos (CESPA) se revisó la solicitud de **Registro** del proyecto:

Proyecto:	"Sero-epidemiología de la infección por <i>Toxoplasma gondii</i> en poblaciones diferentes del estado de Sonora"
Clave:	USO313001195
Tipo:	Proyecto Externo de Investigación
Responsable:	Dr. María Alba Guadalupe Corella Madueño
Colaboradores:	Dra. María Lourdes Aldana Madrid M.C. Antonio Rascón Careaga M.C. Guillermo Rodríguez Olibarria Dra. María Mercedes Meza Montenegro Dr. Cosme Alvarado Esquivel Dr. Jesús Hernández Tinoco Dr. Luis F. Sánchez Anguiano
Departamento:	Cs. Químico Biológicas

DICTAMEN

Después de analizarlo y discutirlo, se acordó su registro, por cumplir con los lineamientos y reglamentación vigente de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud.

ATENTAMENTE

DR. RAMÓN ENRIQUE ROBLES ZEPEDA

Hayala
DRA. GLORIA IRMA AYALA ASTORGA

[Signature]
DRA. JESÚS ADRIANA SOTO GUZMÁN

Maribel Plascencia
DRA. MARIBEL PLASCENCIA JATOMEA

[Signature]
M.C.E. GRACIELA HOYOS RUIZ

[Signature]
DR. JULIO ALFREDO GARCÍA PUGA

[Signature]
DR. EDUARDO RUIZ BUSTOS

DR. JOEL ARIÁS MARTINEZ



c.c.p. Jefe del Departamento



Universidad de Sonora
Comisión de Bioética en Investigación

Hermosillo, Sonora., a 02 de octubre de 2015.

Oficio CBI-UNISON 23/2015

DRA. MARÍA ALBA GUADALUPE CORELLA MADUEÑO
Departamento de Ciencias Químico Biológicas
Universidad de Sonora
Presente.

ASUNTO: Dictamen CBI-UNISON

Por este medio, me permito informarle que la Comisión de Bioética en Investigación de la Universidad de Sonora (CBI-UNISON) ha concluido la revisión del proyecto de investigación "Seroepidemiología de la infección por *Toxoplasma gondii* en poblaciones diferentes del Estado de Sonora" que usted envió solicitando la valoración bioética correspondiente. En respuesta a su solicitud, la CBI-UNISON emite el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

La CBI-UNISON considera que en la investigación propuesta hay riesgos mínimos para los participantes y que puede ejecutarse en los tiempos programados. Le solicitamos que informe a la CBI-UNISON, en un plazo que no supere los 6 meses desde el comienzo del estudio, un resumen de los avances del proyecto, particularmente de los aspectos bioéticos correspondientes. Le solicitamos que cualquier adición al proyecto que involucre aspectos bioéticos sea informado a esta Comisión antes de proceder a su eventual implementación. Finalmente, le comunicamos que este dictamen sólo ampara el protocolo evaluado y no aquellos que se deriven del mismo.

ATENTAMENTE

Por la Comisión de Bioética en Investigación de la Universidad de Sonora

Dr. Enrique Bolado Martínez
Presidente



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Departamento de Ciencias Químico Biológicas

Hoja de Consentimiento Informado para Participantes

Hermosillo, Sonora a ____ de ____ de ____

Yo _____, por medio de la presente hago constar que acepto participar en el proyecto de investigación titulado: "Sero-epidemiología de la infección por *Toxoplasma gondii* en poblaciones diferentes del estado de Sonora"

Estoy informado sobre los riesgos y beneficios del estudio, cuyo objetivo es detectar la presencia de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* en la población de estudio, en el estado de Sonora y determinar si existe asociación de ésta con alguna característica socio-demográfica o epidemiológica, para lo cual se me ha informado que mi participación consistirá en responder a un cuestionario para la obtención de datos generales y epidemiológicos importantes, y que me será extraída una muestra sanguínea, mediante punción venosa, utilizando una jeringa nueva desechable estéril o equipo BD Vacutainer, muestra que se utilizará en la determinación de los marcadores de infección por *Toxoplasma gondii*. Estoy enterado que la extracción de la muestra sanguínea representa un riesgo mínimo para mi salud, pudiendo presentarse un ligero sangrado evidenciado con la aparición de un hematoma posterior a la punción como podría ocurrir en cualquier análisis clínico de rutina, aunque no es frecuente.

Es de mi conocimiento que la información obtenida de la investigación se manejará con estricta confidencialidad por parte de los investigadores y que en ningún momento se violará mi privacidad. Mis datos personales solo se tomarán en una ocasión y después de obtener los resultados se borrarán o eliminarán de las bitácoras.

En caso de tener cualquier duda me puedo comunicar con:

Dra. María Alba Guadalupe Corella Madueño y/o M. en C. Antonio Rascón Careaga, al teléfono (662) 2592163 y 64. Departamento de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad de Sonora.

Nombre y Firma
(Participante)

Nombre y Firma
(Testigo 1)

Nombre y Firma
(Testigo 2)

CUESTIONARIO-DONADORES DE SANGRE-SONORA

Fecha:

Folio:

Nombre:

Grupo sanguíneo:

Institución:

Datos sociodemográficos:

1) Edad:

2) Sexo: (1) Femenino (2) Masculino

3) Grupo étnico:

(1) Mestizo (2) Blanco (3) Otro ¿Cuál?

4) Lugar de nacimiento:

(1) Sonora, México

(2) Otro Estado de México. ¿Cuál?

(3) Otro país. ¿Cuál?

5) Lugar de residencia:

(1) Sonora

(2) Otro Estado de México. ¿Dónde?

(3) En el extranjero. ¿Dónde?

6) Área de residencia:

(1) Urbana (2) Suburbana (3) Rural

7) Escolaridad:

(1) No estudios (0 años)

(2) Primaria (1-6 años)

(3) Secundaria o preparatoria (7-12 años)

(4) Profesional o posgrado (13 o más años)

8) Ocupación:

- | | | | |
|------------------|------------------|--------------------|------------------|
| (1) Agricultura | (5) Empleado(a) | (9) Obrero(a) | (11) Ninguna |
| (2) Ama de casa | (6) Estudiante | (10) Profesionista | (12) Otra ¿Cuál? |
| (3) Comerciante | (7) Ganadería | | |
| (4) Construcción | (8) Jornalero(a) | | |

9) Nivel socioeconómico: (1) Bajo (2) Medio (3) Alto

Datos clínicos:

10) Estado de Salud:

- (1) Sano (a)
- (2) Enfermo (a) ¿De qué?

11) ¿Ha tenido alguna vez ganglios inflamados en su cuello o nuca o alguna otra parte de su cuerpo? (1) Sí (2) No

12) ¿Sufre frecuentemente de dolor abdominal? (1) Sí (2) No

13) ¿Sufre frecuentemente de dolores de cabeza? (1) Sí (2) No

14) ¿Tiene problema de su memoria? (1) Sí (2) No

15) ¿Sufre de mareos? (1) Sí (2) No

16) ¿Tiene problema con sus reflejos? (1) Sí (2) No

17) ¿Escucha bien? (1) Sí (2) No

18) ¿Ve bien? (1) Sí (2) No

19) ¿La(o) han operado alguna vez? (1) Sí ¿De qué? (2) No

20) ¿Ha recibido algún trasplante? (1) Sí ¿Qué tipo? (2) No

21) ¿Ha recibido alguna transfusión sanguínea? (1) Sí (2) No

22) ¿Ha padecido hepatitis? (1) Sí (2) No

Preguntas para mujeres

23) Número de embarazos: _____

24) Número de partos: _____

25) Número de cesáreas: _____

26) Número de abortos: _____

En caso de abortos,

27) ¿Qué tipo de abortos? (1) Espontáneos (2) Inducidos

28) ¿Hace cuánto tiempo?

29) Número de mortinatos (después de la semana 20 del embarazo): _____

En caso de mortinatos,

30) ¿Cuál fue la causa?

31) ¿Hace cuánto tiempo?

32) ¿Está embarazada? (1) Sí (2) No

33) En caso de Sí, indique el mes de embarazo: _____

Datos epidemiológicos:

34) ¿Ha tenido gatos en su casa? (1) Sí (2) No

35) ¿Hay gatos en casas cercanas a la suya? (1) Sí (2) No

36) ¿Limpia usted los excrementos de gatos? (1) Sí (2) No

37) ¿Ha tenido perros en su casa? (1) Sí (2) No

38) ¿Ha tenido pajaritos en su casa? (1) Sí (2) No

39) ¿Ha criado animales de granja o de otro tipo? (1) Sí ¿Cuáles? (2) No

40) ¿Ha sufrido alguna agresión por algún animal (mordida, arañazo, etc.)?
(1) Sí (2) No

41) En caso de Sí ¿qué tipo de agresión y qué animal(es)?

42) ¿Ha viajado fuera del país? (1) Sí ¿a dónde? (2) No

43) ¿Ha viajado a otros estados de México? (1) Sí ¿a dónde? (2) No

44) ¿Consume carne de puerco? (1) Sí (2) No

45) ¿Consume carne de res? (1) Sí (2) No

46) ¿Consume carne de cabra? (1) Sí (2) No

47) ¿Consume carne de borrego? (1) Sí (2) No

48) ¿Consume carne de jabalí? (1) Sí (2) No

- 49) ¿Consume carne de pollo? (1) Sí (2) No
- 50) ¿Consume carne de guajolote (pavo)? (1) Sí (2) No
- 51) ¿Consume carne de paloma? (1) Sí (2) No
- 52) ¿Consume carne de pato? (1) Sí (2) No
- 53) ¿Consume carne de codorniz? (1) Sí (2) No
- 54) ¿Consume carne de conejo? (1) Sí (2) No
- 55) ¿Consume carne de venado? (1) Sí (2) No
- 56) ¿Consume carne de ardillón? (1) Sí (2) No
- 57) ¿Consume carne de caballo? (1) Sí (2) No
- 58) ¿Consume carne de tlacuache? (1) Sí (2) No
- 59) ¿Consume carne de armadillo? (1) Sí (2) No
- 60) ¿Consume carne de iguana? (1) Sí (2) No
- 61) ¿Consume carne de víbora? (1) Sí (2) No
- 62) ¿Consume carne de pescado y mariscos? (1) Sí (2) No
- 63) ¿Consume carne de algún otro animal (zorrillo, avestruz, etc.)?
(1) Sí ¿Cuál(es)? (2) No
- 64) ¿Cuántos días a la semana acostumbra comer carne (de cualquier tipo)?
(1) Nunca (2) Menos de 3 días (3) de 4 a 7 días
- 65) En caso de consumir carne (de cualquier tipo) ¿Cómo acostumbra comerla?
(1) Cruda (2) Poco cocida (3) Bien cocida.
- 66) ¿Ha consumido carne seca cruda? (1) Sí ¿de qué? (2) No
- 67) ¿Consume embutidos (salchicha, jamón, salami, etc.) (1) Sí (2) No
- 68) ¿Consume chorizo? (1) Sí (2) No
- 69) ¿Consume menudo o pancita? (1) Sí (2) No
- 70) ¿Consume tripitas? (1) Sí (2) No
- 71) ¿Ha consumido sesos? (1) Sí ¿de qué? (2) No

- 72) **¿Consumes leche bronca (de vaca, cabra, borrega, o burra)?**
(1) Sí ¿de qué? (2) No
- 73) **¿Consumes verduras crudas sin lavar?** (1) Sí (2) No
- 74) **¿Consumes frutas crudas sin lavar?** (1) Sí (2) No
- 75) **¿Consumes agua no hervida o no tratada?** (1) Sí (2) No
- 76) **¿Con qué frecuencia come fuera de su casa (en restaurantes, puestos, etc.)?**
(1) Nunca. (2) De 1 a 10 veces al año. (3) Más de 10 veces al año.
- 77) **¿Tiene o ha tenido algún tipo de vicio (alcoholismo, tabaquismo, drogas, promiscuidad, etc.)?**
(1) Sí ¿Cuál(es)? (2) No
- 78) **¿Tiene contacto con tierra (excavaciones, jardinería, agricultura, etc.)?**
(1) Sí (2) No
- 79) **¿Acostumbra lavarse las manos antes de comer?** (1) Sí (2) No
- 80) **¿De qué material es el piso dentro de su casa?**
(1) Recubrimiento (loseta, madera, etc.) (2) Cemento (3) Tierra

Comentarios: