

Colaboración especial

Infección por *Toxoplasma gondii* y accidentes de tránsito. Evidencias epidemiológicas de una asociación poco conocida

Toxoplasma gondii infection and traffic accidents. Epidemiologic evidence of a poorly understood association

Luis Fonte Galindo¹ <https://orcid.org/0000-0002-4980-4435>

María Ginori Gilkes² <https://orcid.org/0000-0003-3427-8177>

Yisel Hernández Barrios¹ <https://orcid.org/0000-0001-7775-2962>

¹Centro de Investigación, Diagnóstico y Referencia (CIDR), Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), La Habana, Cuba.

²Policlínico Universitario “Plaza de La Revolución”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: luisfonte@infomed.sld.cu

RESUMEN

Recientes pesquisas en las que se utilizó la detección de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* como herramienta diagnóstica de toxoplasmosis latente, demostraron asociación entre la infección crónica por el parásito y la disminución de funciones cognitivas, las enfermedades psiquiátricas (esquizofrenia, bipolar, trastornos obsesivo-compulsivos), las enfermedades degenerativas (enfermedad de Alzheimer, múltiples esclerosis, enfermedad de Huntington), y cambios de comportamiento (mayor frecuencia de conductas suicidas y, sobre todo, de accidentes de tránsito). En la literatura revisada, varios estudios demostraron seroprevalencias de anticuerpos anti-*T. gondii* significativamente mayores en grupos de personas involucradas en accidentes de tránsito



Esta obra está bajo una licencia https://creativecommons.org/licenses/bync/4.0deed.es_ES

que las de sus correspondientes grupos control. La no disponibilidad de fármacos adecuados contra los bradizoítos de *T. gondii* y de vacunas efectivas contra el parásito, además de no posibilitarse la demostración de una posible relación causal, se obstaculizaba la que podría resultar una vía complementaria para el control de los accidentes de tránsito, un problema de la cotidianidad universal de muy adversas consecuencias humanas y sociales. En perspectivas, la superación de estas limitaciones debe recibir una adecuada atención, tanto de las autoridades sanitarias como de la Academia. En esa dirección, el propósito de este documento es contribuir a ganar conciencia sobre la existencia de esa asociación.

Palabras clave: toxoplasmosis; infección por *Toxoplasma gondii*; accidentes del tránsito.

ABSTRACT

Recent investigations, in which the detection of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies has been used as a diagnostic tool for latent toxoplasmosis, have shown an association between chronic infection by the parasite and decreased cognitive functions, psychiatric illnesses (schizophrenia, bipolar disorder, obsessive - compulsive disorders), degenerative diseases (Alzheimer's disease, multiple sclerosis, Huntington's disease) and behavioral changes (greater frequency of suicidal behaviors and, above all, traffic accidents). In the reviewed literature, several studies demonstrated significantly higher seroprevalence of anti-*T. gondii* in groups of people involved in traffic accidents than in their corresponding control groups. The unavailability of adequate drugs against *T. gondii* bradyzoites and effective vaccines against the parasite, in addition to not allowing the demonstration of a possible causal relationship, hinders what could be a complementary way to control traffic accidents, a problem of universal daily life with very adverse human and social consequences. In perspective, overcoming these limitations should receive adequate attention, both from the health authorities and from academia. In this direction, the purpose of this document is to contribute to raising awareness of the existence of this association.

Keywords: toxoplasmosis; *Toxoplasma gondii* infection; traffic accidents.



Recibido: 27/03/2023

Aceptado: 03/04/2023

Introducción

Accidentes de tránsito e infección por *Toxoplasma gondii*

Según datos de la Organización Mundial de la salud (OMS) publicados en la revista Lancet, alrededor de 1,4 millones de personas mueren cada año como resultado de accidentes de tránsito.⁽¹⁾ Estos están entre las 10 primeras causas de muerte a nivel mundial (quinto lugar en los países de medianos y bajos ingresos, y décimo en las naciones de renta alta).^(1,2) Aproximadamente, otros 50 millones de personas sufren accidentes de tránsito no fatales y, a consecuencia de ellos, padecen de discapacidades que, en no pocas ocasiones, se extienden al resto de sus vidas.⁽³⁾ Los accidentes de tránsito, también a criterio de OMS, se encuentran entre los más importantes problemas globales en términos sanitarios, sociales y económicos.⁽¹⁾ En Cuba, según datos del Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública de 2021, ese año murieron 5593 personas en accidentes de tránsito, para una tasa de 50,8 fallecidos por 100 000 habitantes.⁽⁴⁾ Numerosos factores, desde técnicos hasta humanos, se analizaron como contribuyentes a la ocurrencia de estos accidentes. Entre los últimos, los más citados resultaron, la falta de concentración y la pérdida de velocidad de respuestas por parte de los conductores.^(2,5)

Se considera la toxoplasmosis como la infección del humano y de otros animales por el protozoo intracelular obligado *Toxoplasma gondii*.⁽⁶⁾ Mediante la detección serológica de anticuerpos anti-*T. gondii*, como herramienta diagnóstica, se estimaba que un tercio de la población humana mundial resultaba infectada por este protozoo.^(7,8) Su prevalencia variaba según la región y las diferencias en clima, dieta, higiene y susceptibilidad de hospedero.⁽⁹⁾ Oscilaba entre 6,7 % en Corea del Sur y 68,6 % en Brasil.⁽¹⁰⁾ En Cuba, la Encuesta Nacional de Toxoplasmosis de 1987, encontraba infectada con el parásito, el 29,7 % de la población nacional, hallazgo en línea con la prevalencia mundial.⁽¹¹⁾ Asimismo, esa encuesta determinaba que la proporción de individuos con



anticuerpos contra *T. gondii* se incrementaba con la edad, más alta en personas de 20 a 29 años y similar en individuos mayores.⁽¹¹⁾

Dos importantes hechos distinguen la infección por *T. gondii*: i) su alta transmisibilidad y prolongada presencia en el hospedero que parasita (debido a ello, este protozoo se considera uno de los microorganismos más exitosos en la escala biológica, y afecta aproximadamente la tercera parte de la población mundial)^(7,8) y ii) la mayoría de las personas infectadas, dado que no sufren de síntomas atribuibles a la parasitosis, desconocen esa condición.

El ciclo evolutivo de *T. gondii* transcurre en dos fases: i) sexuada, que tiene lugar en las células del epitelio intestinal de los hospederos definitivos, en la que se generan ooquistes no esporulados, que pueden ser eliminados en las heces y ii) asexuada, que se inicia con la ingestión de los ooquistes por parte de los hospederos intermediarios, animales en los que no se puede desarrollar la fase sexuada, entre ellos el hombre. Los esporozoos que emergen de los ooquistes ingeridos, invaden las células epiteliales del intestino y se convierten en taquizoítos que se diseminan, prácticamente, en todos los órganos, con especial tropismo hacia los músculos, la retina y el sistema nervioso central (SNC). Una vez en su destino final, se transforman en bradizoítos, que se estructuran en quistes dentro de varios tipos de células, principalmente células musculares y neuronas del SNC. Los bradizoítos resultan resistentes a las respuestas inmunitarias del hospedero, y, en un decursar esencialmente silencioso, sobreviven en él hasta su muerte.⁽⁶⁾

La presentación clínica de la infección por *T. gondii* depende principalmente de la competencia inmunológica del hospedero. En individuos sanos, la infección primaria suele manifestarse asintomática o moderada, con malestar general, inflamación de los ganglios linfáticos y fiebre. En personas inmunocomprometidas, como los pacientes con VIH/sida o en los trasplantados de algún órgano, los síntomas de la infección primaria resultan más intensos, o se puede producir una reactivación de una toxoplasmosis latente. Esta reactivación se caracteriza por la conversión de bradizoítos en taquizoítos, y, en consecuencia, por el desarrollo de formas clínicamente graves, como la encefalitis toxoplásmica.⁽¹²⁾

Efectos de la infección crónica por *T. gondii*

Infección por *T. gondii* se asocia con alteraciones de la conducta de hospederos intermediarios

Desde la segunda mitad del pasado siglo, cuando la comprensión de importantes aspectos del ciclo biológico de *T. gondii* alcanzaba mayor precisión, la infección crónica por este parásito se consideraba clínicamente silenciosa.⁽⁶⁾ Dos sólidos argumentos apoyaban aquella conclusión: 1) la ausencia de manifestaciones clínicas en la casi totalidad de los individuos seropositivos a *T. gondii*,^(13,14,15) y 2) la demostración del carácter quiescente de los bradizoítos presentes en el SNC de individuos crónicamente infectados.⁽¹⁴⁾

Sin embargo, durante las últimas dos décadas, un creciente número de estudios en roedores, que como los humanos resultaban hospederos intermediarios de *T. gondii*, demostraban que la infección crónica por este protozoo alteraba importantes funciones neuropsicológicas: trastornos de memoria y aprendizaje, fallas de locomoción y, muy significativamente, cambios de comportamientos.^(16,17,18)

Sin lugar a dudas, los hallazgos más sorprendentes en relación con esas alteraciones se manifestaban en los cambios de comportamiento de los roedores crónicamente infectados: ampliación de sus áreas de movimiento, más confianza en sus desplazamientos en espacios abiertos y, lo que resultaba más notable, la pérdida de su aversión a la orina del gato. Estos cambios en sus patrones de comportamiento mostraban a los roedores más vulnerables a su depredador natural, el gato.^(19,20) Esta cadena de hechos brindaba un excelente apoyo a la hipótesis de la manipulación por parte del parásito, postulada por Lefèvre y otros,⁽²¹⁾ en 2009. Según esta hipótesis, los cambios de comportamiento previamente mencionados, transmitían como resultado una sofisticada ganancia evolutiva que permitía que el parásito inmaduro (bradizoíto de *T. gondii*), que vive en un hospedero intermediario (roedor), posteriormente sea tragado por el hospedero definitivo (gato). De esa manera el parásito completaba su ciclo biológico y perpetuaba su existencia.

Varios estudios en humanos, que utilizaban la detección de anticuerpos anti-*T. gondii* como herramienta diagnóstica de toxoplasmosis latente, demostraban asociación entre la infección crónica por el parásito y la disminución de las funciones cognitivas, las enfermedades psiquiátricas (esquizofrenia, bipolar, trastornos obsesivo-compulsivos), las enfermedades degenerativas (enfermedad de Alzheimer, múltiples esclerosis, enfermedad de Huntington) y cambios de conducta (mayor frecuencia de conductas suicidas, y, sobre todo, de accidentes de tránsito).⁽²²⁾

Desde una perspectiva ecológica, el *homo sapiens* no es el mejor hospedero intermediario para *T. gondii* ya que no tiene un depredador natural y, en consecuencia, no contribuiría a completar el ciclo biológico del parásito. Sin embargo, un estudio reciente en chimpancés permitía observar que la infección por *T. gondii* disminuía en estos la fobia a la orina del leopardo.⁽²³⁾ Esa observación sugería que las alteraciones encontradas en humanos podrían considerarse consecuencias de un legado de los ancestros más cercanos o humanos primitivos, que, probablemente, lidiaban con depredadores felinos en el pasado.

En la literatura revisada, la primera referencia a la asociación entre infección por *T. gondii* y accidentes de tránsito correspondía a *Flegr* y otros,⁽²⁴⁾ en 2002. Estos autores documentaban, en un estudio realizado en la ciudad de Praga, una seroprevalencia significativamente mayor de anticuerpos contra el protozoo en personas involucradas en accidentes de tránsito, que la encontrada en la población general.⁽²⁴⁾ En 2006, *Yereli* y otros, en el estudio caso-control más riguroso realizado en las ciudades turcas de Izmir y Manisa, hallaban una prevalencia significativamente superior de anticuerpos anti-*T. gondii* en conductores de autos directamente implicados en accidentes de tránsito en relación con la prevalencia de esos anticuerpos en el suero de los controles.⁽²⁾ Varios estudios similares, en los que se empleaban uno o más procedimientos serológicos para la detección de anticuerpos anti-*T. gondii* y un grupo control, se realizaban entre 2009 y 2019.^(3,5,25,26) En todos ellos los grupos de personas involucradas en accidentes de tránsito mostraban seroprevalencias significativamente mayores que las de sus correspondientes grupos control.

Varios mecanismos, o combinaciones de ellos, se adelantaban para explicar los trastornos neurológicos asociados con la infección crónica por *T. gondii*.⁽²²⁾ Los estudios que abordaban la

asociación con accidentalidad, se referían a trastornos funcionales derivados de cambios morfológicos en astrocitos, microglías y neuronas, los tres tipos celulares principales del SNC; y a alteraciones en la regulación de neurotransmisores.⁽²²⁾ De hecho, en fecha tan temprana como 1985 ya se informaban concentraciones más altas de dopamina y más bajas de serotonina y norepinefrina en el cerebro de ratones crónicamente infectados por este parásito.⁽²⁷⁾ Se especulaba que estas alteraciones en las concentraciones de neurotransmisores se relacionaban con la falta de atención, la pérdida de velocidad de respuestas musculares, y los cambios de perfiles de personalidad de, al menos, parte de las personas parasitadas.⁽⁵⁾

La asociación en perspectivas

Como se mencionaba antes, varios estudios en humanos y roedores demostraban la existencia de alguna relación entre la infección crónica por *T. gondii* y el desarrollo de alteraciones neuropsicológicas. Sin embargo, la mayoría de estas evidencias se asentaban en el hallazgo de asociaciones. Por ese motivo, resultaba necesario desarrollar investigaciones más complejas que permitieran aclarar si se producía una relación causa-efecto entre la infección por *T. gondii* y las alteraciones citadas. La relación entre la infección por *T. gondii* y la ocurrencia de accidentes de tránsito no se excluye de esta consideración general.

En la dirección de demostrar una relación causal entre la infección por el parásito y el desarrollo de alteraciones neurológicas, en general, y la ocurrencia de accidentes de tránsito, en particular, la obtención de fármacos capaces de actuar sobre los bradizoítos de *T. gondii* o el desarrollo de vacunas contra el protozoo permitiría, con la eliminación de la causa, la supresión o atenuación de los posibles efectos. En este sentido, resultaba muy prometedor el reciente desarrollo de vacunas basadas en ADN con la utilización de plásmidos recombinantes de células eucarióticas, que en ratones ofrecen protección contra la infección por la altamente virulenta cepa RH de *T. gondii*.^(28,29) Teniendo en cuenta que la prevalencia de anticuerpos contra *T. gondii* resultaba alta desde edades tempranas, como lo declaraba la mencionada encuesta cubana, se deberían realizar estudios de asociación adicionales en niños y adolescentes para señalar posibles alteraciones sutiles en esas

edades, en las que los trastornos neuropsicológicos mencionados no alcanzan aún su mayor desarrollo.

La demostración de la asociación entre la infección crónica por *T. gondii* y la ocurrencia de accidentes de tránsito, y la posible manifestación de determinada relación causal entre ambos, aseguraba una forma adicional para lograr el control de un problema de la cotidianidad universal de muy adversas consecuencias humanas y sociales. La no disponibilidad de fármacos adecuados contra los bradizoítos de *T. gondii* y de vacunas efectivas contra el parásito, además de no permitir la demostración de una posible relación causal, obstaculizaba, la que podría ser una vía complementaria para el control de los accidentes de tránsito. En perspectivas, la superación de esas limitaciones debería recibir una adecuada atención, tanto de las autoridades sanitarias como de la Academia. En esa dirección, el propósito de este documento es contribuir a ganar conciencia sobre la existencia de esa asociación.

Referencias bibliográficas

1. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390(10100):1151-210. DOI: [https://doi:10.1016/S0140-6736\(17\)32152-92](https://doi:10.1016/S0140-6736(17)32152-92)
2. Yereli K, Balcioglu IC, Ozbilgin A. Is *Toxoplasma gondii* a potential risk for traffic accidents in Turkey? *Forensic Sci Int.* 2006;163(1-2):34-7. DOI: <https://doi:10.1016/j.forsciint.2005.11.002>
3. Sutterland AL, Kuin A, Kuiper B, van Gool T, Leboyer M, Fond G, *et al.* Driving us mad: the association of *Toxoplasma gondii* with suicide attempts and traffic accidents-a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2019;49(10):1608-23. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291719000813>
4. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública. La Habana: MINSAP; 2021. [acceso 02/03/2023]. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estad%C3%ADstico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>



5. Kocazeybek B, Oner YA, Turksoy R, Babur C, Cakan H, Sahip N, *et al.* Higher prevalence of toxoplasmosis in victims of traffic accidents suggest increased risk of traffic accident in Toxoplasma-infected inhabitants of Istanbul and its suburbs. *Forensic Sci Int.* 2009;187(1-3):103-108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2009.03.007>
6. Dubey JP. History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol.* 2009;39(8):877-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.01.005>
7. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363(9425):1965-76. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16412-X)
8. Muñoz M, Liesenfeld O, Heimesaat MM. Immunology of *Toxoplasma gondii*. *Immunol Rev.* 2011;240(1):85. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00992.x>
9. Dard C, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Pelloux H. Relevance of and New Developments in Serology for Toxoplasmosis. *Trends in Parasitol* 2016;32(6):492-506. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2016.04.001>
10. Ahmadpour E, Daryani A, Sharif M, Sarvi S, Aarabi M, Mizani A, *et al.* Toxoplasmosis in immunocompromised patients in Iran: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8(12):1503-10. DOI: <https://doi.org/10.3855/jidc.4796>
11. Machín Sánchez R, Martínez Sánchez R, Fachado Carbajales A, Pividal Grana J, Bravo González JR. Encuesta Nacional de *Toxoplasma I.* Prevalencia por sexo y edades. *Cuba. Rev Cubana Med Trop.* 1993 [acceso 02/03/2023];45(2):146-51. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-158434>
12. Schlüter D, Barragan A. Advances and challenges in understanding cerebral toxoplasmosis. *Front Immunol.* 2019;10:242. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00242>
13. Carter CJ. Toxoplasmosis and polygenic disease susceptibility genes: Extensive *Toxoplasma gondii* host/pathogen interactome enrichment in nine psychiatric or neurological disorders. *J Pathog.* 2013;2013:965046. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/965046>
14. Dalimi A, Abdoli A. Latent Toxoplasmosis and human. *Iranian J Parasitol.* 2012 [acceso 02/03/2023];7(1):1-17. Disponible en: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23133466/>



15. Roberts A, Hedman K, Luyasu V, Zuffery J, Bessières JJ, Blatz RM, *et al.* Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *Toxoplasma gondii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(7):467-74. DOI: <https://doi.org/10.1007/PL00011289>
16. Parlog A, Schluter D, Dunay IR. *Toxoplasma gondii*-induced neuronal alterations. *Parasit Immunol.* 2015;37(3):159-70. DOI: <https://doi.org/10.1111/pim.12157>
17. Tedford E, McConkey G. Neurophysiological changes induced by chronic *Toxoplasma gondii* infection. *Pathogens.* 2017;6(2):19. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens6020019>
18. Mahmoudvand H, Ziaali N, Aghaei I, Sheibani V, Keshavarz H, Shabani M. The possible association between *Toxoplasma gondii* infection and risk of anxiety and cognitive disorders in BALB/c mice. *Pathog Glob Health.* 2015;109(8):369-76. DOI: <https://doi.org/10.1080/20477724.2015.1117742>
19. Berdoy M, Webster JP, Macdonald DW. Fatal attraction in rats infected with *Toxoplasma gondii*. *Proc Biol Sci.* 2000;267(1452):1591-4. DOI: <https://doi.org/10.1098/rspb.2000.1182>
20. Tan D, Vyas A. *Toxoplasma gondii* infection and testosterone congruently increase tolerance of male rats for risk of reward forfeiture. *Horm Behav.* 2016;79:37-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.01.003>
21. Lefèvre T, Lebarbenchon C, Gauthier-Clerc M, Missé D, Poulin R, Thomas F. The ecological significance of manipulative parasites. *Trends Ecol Evol.* 2009;24(1):41-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tree.2008.08.007>
22. Fonte L, Hernández Y, Zayas I, García G. Chronic Toxoplasmosis, ¿Silent? *Glob J Pathol Microbiol.* 2018;6:21-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.20941/2310-8703.2018.06.5>
23. Poirotte C, Kappeler PM, Ngoubangoye B, Bourgeois S, Moussodji M, Charpentier MJ. Morbid attraction to leopard urine in *Toxoplasma*-infected chimpanzees. *Curr Biol.* 2016;26(3):98-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.12.020>
24. Flegr J, Havlíček J, Kodým P, Malý M, Smahel Z. Increased risk of traffic accidents in subjects with latent toxoplasmosis: a retrospective case-control study. *BMC Infect Dis.* 2002;2:11. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-2-11>



25. Flegr J, Klose J, Novotná M, Berenreitterová M, Havlíček J. Increased incidence of traffic accidents in Toxoplasma-infected military drivers and protective effect RhD molecule revealed by a large-scale prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2009;9:72. DOI: <https://doi.org/10.1186/14712334-9-72>
26. Stepanova EV, Kondrashin AV, Sergiev VP, Morozova LF, Turbabina NA, Maksimova MS, *et al.* Significance of chronic toxoplasmosis in epidemiology of road traffic accidents in Russian Federation. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184930. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184930>
27. Stibbs HH. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in *Toxoplasma gondii* infected mice. *Ann Trop Med Parasitol.* 1985;79(2):153-7. DOI: <https://doi.org/10.1080/00034983.1985.11811902>
28. Chen K, Wang J, Huang Y, Yang W, Zhu W, Zhu Q. Immune responses and protection after DNA vaccination against *Toxoplasma gondii* calcium dependent protein kinase 2 (TgCDPK2). *Parasite.* 2017;24:41. DOI: <https://doi.org/10.1051/parasite/2017045>
29. Xu XP, Liu WG, Xu QM, Zhu XQ, Chen J. Evaluation of immune protection against *Toxoplasma gondii* infection in mice induced by a multi-antigenic DNA vaccine containing TgGRA24, TgGRA25 and TgMIC6. *Parasite.* 2019;26:58. DOI: <https://doi.org/10.1051/parasite/2019050>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existe conflictos de intereses.

