

EFFECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES SOBRE LA ADAPTACION NATURAL DE LA RATA BLANCA AL *TOXOPLASMA*

Misael Chinchilla C. *, Olga M. Guerrero B. *
y Edwin Valenciano V. *

Key Word Index: *Toxoplasma*, cortisone treatment
Resumen

Ratas adultas normales (Sprague-Dowley) que son naturalmente resistentes a la infección con Toxoplasma gondii, fueron tratadas semanalmente con 10 ó 20 mg de cortisona por 100 grs de peso corporal, previa infección con diferentes concentraciones de Toxoplasma.

Grupos de animales fueron infectados con 10^5 , 10^6 y 10^7 taquizoitos del parásito.

Mientras que los animales testigo inoculados con el Toxoplasma sobrevivieron los 90 días que duró el experimento, aquellas ratas tratadas con 20 mg de cortisona x c/100 g de peso murieron con una toxoplasmosis aguda, independientemente del inóculo empleado.

Las ratas infectadas con 10^6 y 10^7 toxoplasmas y tratadas con 10 mg de acetato de cortisona por cada 100 g de peso, también desarrollaron la enfermedad aguda entre 8 y 74 días después de la infección.

Este efecto aparentemente inmunosupresor se observó en ratas de 87 ± 6 grs y no en ratas de 150 g.

Estos experimentos indican que los corticosteroides pueden producir una disminución en la resistencia natural contra el Toxoplasma, aspecto que se discute en comparación con infecciones diseminadas en humanos debido al tratamiento con estas drogas. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1985; 6(3):113- 118].

Introducción:

Existen diferencias claras de sensibilidad de los animales al *Toxoplasma*. Mientras que los roedores tales como ratones hamster y cuilos mueren en 3 a 5 días después de la infección con cepas virulentas, animales como la rata silvestre (*Rattus rattus*) y la de laboratorio, resisten inóculos muy elevados de las mismas cepas, sin sufrir una patología considerable (11, 12, 15, 16, 20).

Nosotros hemos comprobado este hecho en la rata blanca de laboratorio (2), en donde concentraciones tan altas como 10^7 DL₅₀ de *T. gondii* no afectaron ostensiblemente al animal.

Por otra parte, los corticosteroides, que al interferir en los fenómenos inmunitarios causan exacerbación de las infecciones con protozoarios intracelulares (1, 5, 9), han mostrado ser capaces de disminuir experimentalmente tanto la resistencia natural como la inmunidad adquirida contra el *Toxoplasma* (8, 10, 17, 22).

El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de tales drogas sobre una resistencia tan notoria como la de la rata. Los resultados de estos experimentos se informan en esta publicación.

Material y métodos

En este trabajo fueron utilizadas ratas blancas (Sprague-Dowley), hembras y machos con un peso inicial de 87 ± 6 gramos.

Fue usada la cepa RH de *Toxoplasma gondii*, de características conocidas, inoculando vía intraperitoneal, grupos de ratas con 10^5 , 10^6 ó 10^7 taquizoitos, según el caso.

Para demostrar el efecto de los corticosteroides, grupos de 4 animales infectados con *Toxoplasma* fueron inoculados subcutáneamente con 10 ó 20 mg de acetato de cortisona (Glaxo) en dos dosis semanales (1). Como testigos se dejaron sin tratar con el corticosteroide grupos de 4 animales no infectados. También como testigos de la infección, se inocularon ratas con las diversas concentraciones de *Toxoplasma* pero no se trataron con acetato de cortisona. El efecto de esta droga por sí sola, se estableció al inocularla en animales no infectados. (Ver detalles de grupos en el cuadro No. 1).

El tratamiento con la droga duró hasta la muerte de los animales, o durante 90 días en el caso de los sobrevivientes.

Se determinó el peso de los animales una vez por semana y su sobrevivencia fue controlada cuidadosamente. Los animales que murieron, o los que sobrevivieron después de 90 días, fueron disecados y sus órganos fijados en formol al 10 por ciento pH 7.0 para un estudio histopatológico posterior. El suero de todos los animales fue estudiado por medio de la prueba de SabinFeldman (21) para determinar las infecciones crónicas.

Resultados

Todos los animales testigos, tuvieron una sobrevivencia máxima o muy cercana a los 90 días

* Centro de Investigación y Diagnóstico en Parasitología (CIDPA) y Departamento de Parasitología, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

que duró el estudio (Fig. 1). La sobrevivencia de los animales fue menor en aquellos animales inoculados con dosis más altas de *Toxoplasma* y tratados a su vez con dosis más elevadas de acetato de cortisona.

Al analizar las curvas de peso de los animales, se observó que la disminución de peso fue directamente proporcional a la concentración del corticosteroide aplicado, independientemente de si los animales estaban infectados o no con *Toxoplasma* (Fig. 2). La curva de peso de las ratas no tratadas con acetato de cortisona fue muy semejante en los animales no infectados o inoculados con cualquiera de (as dosis de *Toxoplasma* empleadas en el experimento (Fig. 2). En todas las ratas tratadas con 20 mg de acetato de cortisona, independientemente del inóculo de *Toxoplasma*, se manifestaron infecciones agudas o crónicas. También se observaron infecciones agudas en los animales tratados con 10 mg del corticosteroide, e inoculados con 10^6 y 10^7 taquizoitos (Cuadro 1).

El desarrollo más rápido de la infección aguda debido al tratamiento con corticosteroides (8 días), se mostró en animales inoculados con 10^7 taquizoitos de *Toxoplasma* (Cuadro 1).

En ratas inoculadas con 10^6 *Toxoplasma* y tratadas con 20 mg de acetato de cortisona, la infección aguda se manifestó a los 20 días. Los datos obtenidos en la prueba de Sabin-Feldman demostraron la presencia de anticuerpos en las ratas inoculadas con 10^5 , 10^6 y 10^7 taquizoitos de *T. gondii*, independientemente de si se les había tratado o no con acetato de cortisona.

Discusión

La existencia de los factores de resistencia natural se ha considerado tan evidentes, que pocos autores han creído de importancia estudiarlos. Sin embargo, ya que ellos son fenómenos biológicos de protección del huésped, parece conveniente prestarles un poco de atención. Nosotros hemos escogido el modelo de la rata blanca y su adaptación extraordinaria al *Toxoplasma* y pretendemos ir determinando algunos de los factores responsables de que este animal se adapte tan notablemente a esa infección parasitaria. Así, hemos ratificado los conocimientos de otros autores al respecto (12, 15, 16, 20), por medio de infecciones con inóculos controlados a ratas de diversas edades (2). En tales estudios y otros relacionados (3, 4), hemos podido determinar la importancia de la acción fagocitaria y de la edad en el fenómeno de adaptación estudiado. Sin embargo creemos que exis-

ten otros factores tipo fisiológico y celular, que intervienen en el proceso, pues los corticosteroides tienen muy variados efectos sobre las células relacionadas con los fenómenos inmunitarios, tales como macrófagos y linfocitos (6, 7, 13, 14, 18, 19, 23, 24).

La administración semanal de 10 mg de acetato de cortisona, produjo una diseminación del *Toxoplasma* en ratas inoculadas con 10^6 y 10^7 taquizoitos, lo que hizo morir a los animales después de 74 días y 8 días de infección respectivamente (Cuadro 1). El hecho de que 20 mg del inmunosupresor indujera infecciones agudas, aún en inóculos con 10^5 taquizoitos, ratifica el efecto de esa droga.

Sin embargo, tal efecto no se produjo en ratas de mayor edad, como lo demuestran experimentos anteriores, en que animales con un peso promedio de 150 gr al iniciar el experimento, no desarrollaron infección aguda con *Toxoplasma* (Datos no publicados). Como el peso se relaciona con la edad, creemos que este factor es importante, aspecto que ya hemos establecido parcialmente en trabajos previos (2). Como se puede observar por los gráficos correspondientes (Fig. 2), las curvas de peso de los testigos no infectados, fueron iguales a las curvas de los animales sin tratamiento inoculados con 10^5 , 10^6 y 10^7 taquizoitos y no tratados con el corticoste-

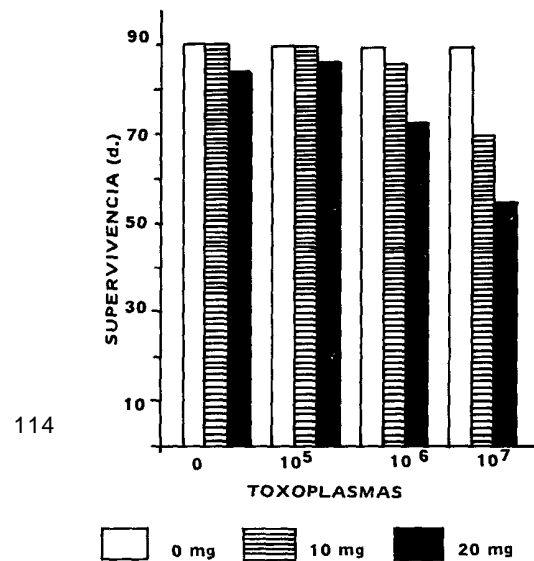


Figura 1. Sobrevivencia de ratas infectadas con *Toxoplasma* y tratadas con corticosteroides.

roide. Ello reafirma la adaptación de la rata al *Toxoplasma*, ya que si no hay disminución de peso es porque probablemente no hay patología. Las variaciones de peso se produjeron sólo cuando se aplicó el acetato de cortisona, como se puede observar en los datos de sobrevivencia (Fig. 1) y en el cuadro 1.

El hecho, que ha sido demostrado por otros autores (17,22) y por nosotros en estos estudios,

de que los corticosteroides pueden afectar incluso la resistencia natural contra el *Toxoplasma*, es un hallazgo que, aunque elaborado en un modelo animal, podría ayudar a la determinación de los factores que son alterados en el hombre, en el cual, como también se ha demostrado (10), el tratamiento con corticosteroides puede inducir toxoplasmosis de tipo diseminado.

CUADRO 1
EFEECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES SOBRE LA INFECCION DE
RATAS BLANCAS NORMALES* INFECTADAS CON *T. GONDII*

Inóculo (<i>Toxoplasma</i>)	Acetato de Cortisona (mg X 100 g de peso)	Infección aguda	Infección crónica	Días de muerte (X) por infección aguda	Sabín - Feldman
0	0	—	—	NA	—
0	10	—	—	NA	—
0	20	—	—	NA	—
10 ⁵	0	—	+	NA	+
10 ⁶	0	—	+	NA	+
10 ⁷	0	—	+	NA	+
10 ⁵	10	—	+	NA	+
10 ⁶	10	+	+	74	+
10 ⁷	10	+	+	8	+
10 ⁵	20	+	+	74	+
10 ⁶	20	+	+	20	+
10 ⁷	20	+	+	8	+

* 4 animales por grupo

NA: no aplicable

FIG. 2.

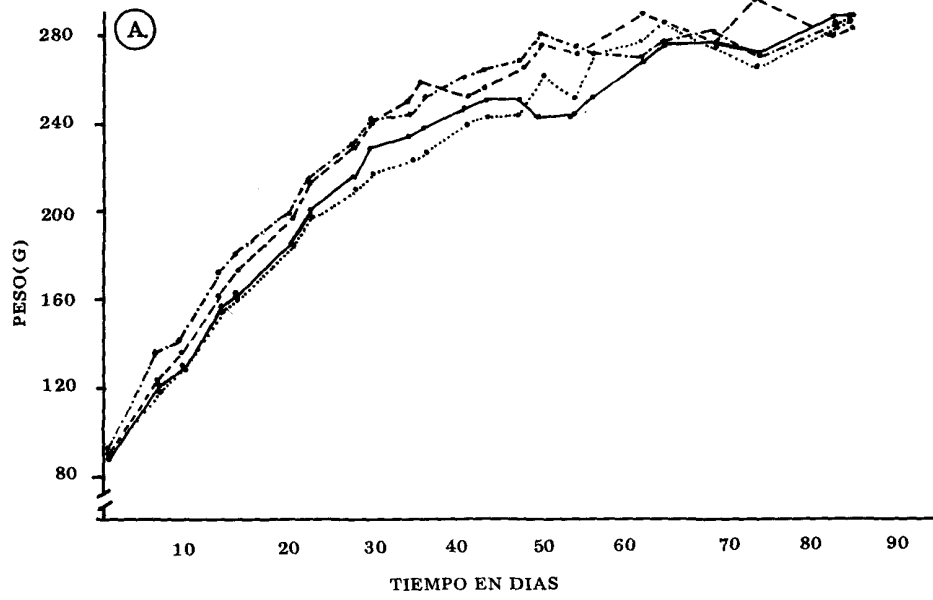


FIG. 2.

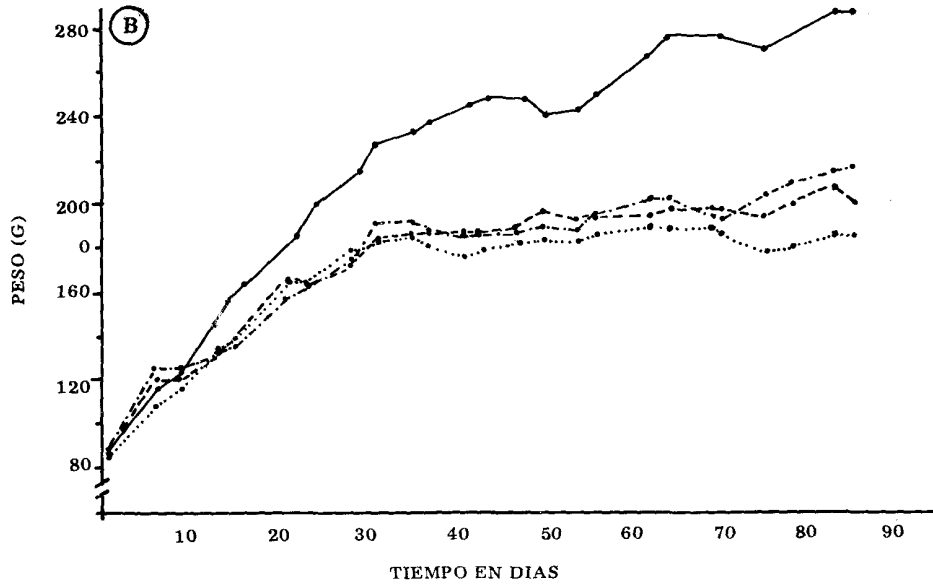


FIG. 2.

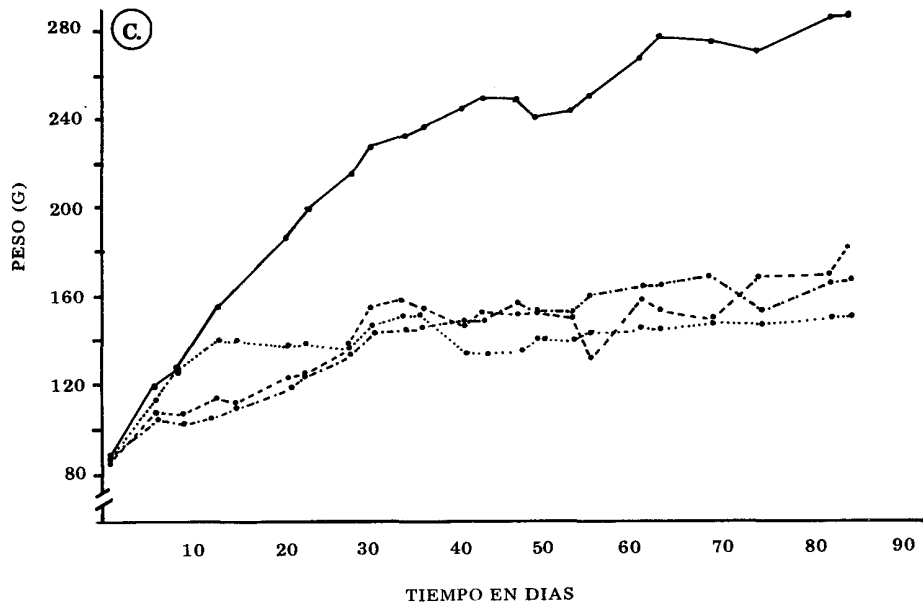


Figura 2: Curva de pesos de los animales infectados con *Toxoplasma*, tratados o no con acetato de cortisona.

(A) Animales no tratados

(B) Animales tratados con 10 mg. del acetato de cortisona

(C) Animales tratados con 20 mg del acetato de cortisona.

●—● Animales no infectados ni tratados con cortisona

●- - -● Animales infectados con 10⁵ taquizoitos de *Toxoplasma*.

●- · - · ● Animales infectados con 10⁶ taquizoitos de *Toxoplasma*.

●.....● Animales infectados con 10⁷ taquizoitos de *Toxoplasma*.

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado en parte con fondos de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica y del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT). Los autores agradecen al Sr. Fabio Camacho quien tuvo a cargo el cuidado de los animales de laboratorio y a la Sra. Zaida Umaña por su labor secretarial.

ABSTRACT

Normal adult rats (Sprague-Dowley) previously infected with 10⁵, 10⁶ or 10⁷ tachyzoites of *Toxoplasma*, were treated weekly with 10 or 20 mg of cortisone acetate per 100 g of body weight. Animals treated with 20 mg of cortisone acetate developed acute infection, independent of the amount of inocula. Rats treated with 10 mg and infected with 10⁶ or 10⁷ *Toxoplasma* also died, due to acute infec-

tion.

This effect was observed in rats weighing 87 ± 6 g but similar experiments in 150 g rats gave negative results.

The diminishing natural resistance to toxoplasmosis due to cortisone treatment is discussed, comparing it to human infections.

Bibliografía

1. Chinchilla, M.; Guerrero, O. M.; Portilla, E. Efecto de los corticosteroides en la leishmaniasis cutáneo-mucosa. Estudio Experimental. *Rev. Biol. Trop.* 1980; 28:109-119.
2. Chinchilla, M.; Alfaro, M.; Guerrero, O. M. Adaptación natural de rata blanca a *Toxoplasma gondii*. *Rev. Biol. Trop.* 1981; 29:273-282.
3. Chinchilla, M.; Guerrero, O. M.; Solano, E. Acción de los macrófagos de la rata blanca contra *Toxoplasma gondii* in vitro. *Rev. Lat. amer. Microbiol.* 1981; 23:239-243.
4. Chinchilla, M.; Guerrero, O. M.; Solano, E. Lack of multiplication of *Toxoplasma* in macrophages of rats in vitro. *J. Parasitol.* 1982; 68:952-955.
5. Chinchilla, M.; Guerrero, O. M.; Portilla, E. Resistencia natural e inmunidad adquirida en *T. cruzi*. Estudio experimental del efecto de los corticosteroides. *Rev. Cost. Cien. Méd.* 1983; 4:65-76.
6. Claman, H. N.; Moorhead, J. W.; Benner, W. H. Corticosteroids and lymphoid cells in vitro. I. Hydrocortisone lysis of human, guinea pig and mouse thymus cells. *J. Lab. Clin. Med.* 1971; 78:499-507.
7. Claman, H. N. Corticosteroids and lymphoid cells. *New Engl. J. Med.* 1972; 287:388-397.
8. Frenkel, J. K. Evaluation of Infection-enhancing activity of modified corticoids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1960; 103:552-555.
9. Frenkel, J. K.; Lunde, M. N. Effects of corticosteroids on antibody and immunity in *Besnoitia* infection of hamsters. *J. Infect. Dis.* 1966; 116:414-424.
10. Frankel, J. K.; Nelson, B.; Arias-Stella, J. Immunosuppression and toxoplasmic encephalitis: clinical and experimental aspects. *Human Pathol.* 1975; 6:97-111.
11. Harboe, A.; Ericksen, S. Toxoplasmosis in chickens 3. Attempts to provoke a systemic disease in chickens by infection with a chicken strain and a human strain of *Toxoplasma*. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1954; 35:495-502.
12. Jacobs, L. Propagation, morphology and biology of *Toxoplasma*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1956; 64:154-119.
13. Kass, E. H.; Finland, M. The role of adrenal steroids in infection and immunity. *New Engl. J. Med.* 1981; 244:464-470.
14. Kass, E. H.; Finland, M. Adrenocortical hormones in infection and immunity. *Ann. Rev. Microbiol.* 1953; 7:361-388.
15. Lainson, R. Toxoplasmosis in England II. Variation factors in the pathogenesis of *Toxoplasma* infections: the sudden increase in virulence of a strain after passage in multimammate rats and canaries. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1955; 49:384-416.
16. Lewis, W. P.; Markel, E. K. Acquisition of immunity to toxoplasmosis by the newborn rat. *Exp. Parasitol.* 1958; 7:463-467.
17. Nakayama, I.; Aoki, T. Influence of cortisone on the treatment of acute toxoplasmosis in mice. *Jpn J. Parasitol.* 1972; 21:109-117. (en japones).
18. North, R. J. The action of cortisone acetate on cell-mediated immunity to infection: histogenesis of the lymphoid cell response and selective elimination of committed lymphocytes. *Cell Immunol.* 1972; 3:501-515.
19. North, R. J.; Spitalny, G. Inflammatory lymphocyte in cell-mediated antibacterial immunity: factors governing the accumulation of mediator T cells in peritoneal exudates. *Infect. Immun.* 1974; 10:489-498.
20. Perrin, T. L.; Brighan, G. D.; Pickens, E. G. Toxoplasmosis in wild rats. *J. Inf. Dis.* 1943; 72:91-96.
21. Sabin, A. B.; Feldman, A. A. Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (*Toxoplasma*). *Science* 1948; 108:660-663.
22. Stahl, W.; Matsubayashi, M.; Akao, S. Modification of subclinical toxoplasmosis in mice by cortisone, 6-mercaptopurine and splenectomy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1966; 15:869-874.
23. Weston, W. L.; Claman, H. N.; Krueger, G. G. Site of action of cortisol in cellular immunity. *J. Immunol.* 1973; 110:880-883.
24. Yu, D. T. Y.; Clements, P. J.; Paulus, H. E.; Peter, J. B.; Levy, J.; Barnett, E. V. Human lymphocyte subpopulations. Effect of corticosteroids. *J. Clin. Invest.* 1974; 53:565-571.