



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
República de Guatemala, Centro América.

**CONSIDERACIONES
SOBRE TOXOPLASMOSIS
EN GUATEMALA**

TESIS

**PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA
DE LA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
POR**

JOSE FRANCISCO AGUILAR LEON

EN EL ACTO DE SU INVESTIDURA DE

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 1960

TIP. SÁNCHEZ & DE GUISE
8* AV. N° 12-58.—ZONA 1. GUATEMALA, C. A.

PLAN DE TESIS

INTRODUCCION

PRIMERA PARTE

- I.—HISTORIA
- II.—DISTRIBUCION GEOGRAFICA
- III.—MORFOLOGIA
- IV.—BIOLOGIA Y CICLO EVOLUTIVO
- V.—PATOGENIA
- VI.—PATOLOGIA
- VII.—CUADRO CLINICO
- VIII.—EPIDEMIOLOGIA
- IX.—DIAGNOSTICO
- X.—PRONOSTICO
- XI.—TRATAMIENTO
- XII.—TOXOPLASMOSIS ANIMAL

SEGUNDA PARTE. — TOXOPLASMOSIS EN GUATEMALA

- I.—TRABAJOS DE GIBSON Y COLEMAN
- II.—INTRADERMORREACCIONES CON TOXOPLASMINA PRACTICADAS EN PACIENTES CON SIGNOS OCULARES
- III.—TRABAJOS PRACTICOS PARA EL PRESENTE ESTUDIO
- IV.—PRIMEROS CASOS DE TOXOPLASMOSIS HUMANA COMPROBADOS ANATOMOPATOLOGICAMENTE EN GUATEMALA

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION

En la actualidad, uno de los capítulos más fascinantes de la Parasitología es la creciente importancia que ha adquirido la Toxoplasmosis, hasta considerársele como una de las enfermedades parasitarias más extendidas en el mundo ⁽⁷²⁾. En efecto, desde la identificación del parásito por Nicolle y Manceaux en 1908 ⁽³³⁾, ha sido objeto de variados estudios, que han tenido como consecuencia el hallazgo del parásito en numerosos hospederos, en todas las latitudes del globo ⁽⁷²⁾.

Desde hace 20 años en que despertó el interés de los investigadores, a raíz de la publicación de algunos casos de Toxoplasmosis congénita, el número de comunicaciones ha ido en aumento hasta sobrepasar la dos mil ⁽²³⁾; poniéndose en relieve la gran importancia que tiene en Patología Humana y Comparada.

El cuadro clínico de la Toxoplasmosis en el adulto es muy polimorfo y puede presentarse desde la forma benigna de linfadenitis de evolución afebril hasta las formas graves mortales de meningoencefalitis, miocarditis, neumonía atípica y exantemática. Esto hace difícil su diagnóstico, para el cual se necesita la ayuda del laboratorio ⁽²³⁾.

La transmisión congénita de la Toxoplasmosis es la única hasta ahora demostrada; experimentalmente la infección puede transmitirse por cualquier vía, lo cual habla en favor de la existencia de distintas formas de contagio. En todo caso, este es un problema abierto a la investigación, al igual que su profilaxia y terapéutica ⁽²³⁾.

En nuestro país, desde hace algún tiempo, la Toxoplasmosis Humana, ha causado preocupación en ciertos sectores médicos, particularmente en los oftalmólogos, por la frecuencia en que la afección es responsable de coriorretinitis.

El primer trabajo, que sobre la Toxoplasmosis se realizó en Guatemala, es el de Gibson y Coleman ⁽³⁸⁾, quienes practicaron la prueba del colorante (Dye-test) en indígenas.

El presente trabajo, trata de difundir en nuestro medio, en forma resumida, los datos que se pudieron obtener sobre esta afección, y referir nuestras experiencias, tratando de identificar el parásito, así como el resultado obtenido en una encuesta epidemiológica, practicada con intradermoreacciones para toxoplasmina.

Durante el transcurso de este estudio, Tejada y Restrepo ⁽³³⁾, encontraron los dos primeros casos de Toxoplasmosis Humana comprobados anatomopatológicamente en nuestro país.

Dejamos constancia de nuestros agradecimientos a las personas y entidades que nos proporcionaron material y bibliografía:

Cátedra de Parasitología de la Universidad de Chile, Profesor Dr. Amador Neghme y colaboradores;

Dr. J. Gabriel Evans, Departamento de Investigación Clínica Internacional Laboratorios "Lilly", Indianapolis, EE. UU.;

Prof. Dr. Carlos Tejada V., Patólogo del Hospital Roosevelt;

Prof. Dr. Rodolfo Céspedes, Patólogo del Hospital de San Juan de Dios, Costa Rica;

Prof. Dr. Francisco Biagi, Universidad Nacional Autónoma de México;

Dr. Pedro Acha, Consultor de la Oficina Sanitaria Panamericana, Zona III;

Revista Bayer, de Información Terapéutica;

Biblioteca del Instituto "Roberto Koch", Berlín, Alemania Occidental.

PRIMERA PARTE

I.—HISTORIA

El agente etiológico de la Toxoplasmosis es el *Toxoplasma gondii*, descrito por Nicolle y Manceaux en 1908 ⁽⁹⁻²⁷⁻⁶²⁻⁶⁵⁾, quienes lo identificaron en frotos de bazo y otros órganos ⁽⁴⁴⁾ en un pequeño roedor, el *Ctenodactylus gundi*, en Túnez, Africa Septentrional ⁽³³⁾. En el mismo año es reportado por Esplendore en conejos en Brasil ⁽³⁾. Al año siguiente, Nicolle y Manceaux crearon el nuevo género *Toxoplasma*, incluyendo la especie *Toxoplasma gondii* ya descrita por ellos. Desde entonces se han señalado alrededor de veinte especies de *Toxoplasma* aislados en distintos animales. Actualmente se acepta la existencia de una sola especie por no haber diferencias inmunológicas ni morfológicas ⁽⁶¹⁾.

El primer caso aparentemente auténtico de Toxoplasmosis Humana fue comunicado por Janku en 1923 en Praga, Checoslovaquia ⁽³⁾, en un niño de un año de edad, hidrocefálico y con lesiones oculares en las que encontró parásitos que no describió adecuadamente. Posteriormente, Margarino Torres en Brasil en 1927, observó en una recién nacida, manifestaciones de encefalitis congénita, aisló y clasificó el parásito como *Encephalitozoon chagasi* ⁽⁴⁾. El primer caso indiscutible fue dado a conocer por Wolf y Cowen en 1937, en los Estados Unidos ⁽⁸¹⁾, en un niño de un mes de edad, que presentó un cuadro de hidrocefalia interna, crisis convulsivas y coriorretinitis bilateral; en la autopsia se encontraron lesiones inflamatorias diseminadas en el cerebro y en la médula espinal, en las que se identificó el *Toxoplasma gondii* ⁽³⁾.

En el año de 1940, Pinkerton y Weinman ⁽³³⁾ publican el primer caso de Toxoplasmosis adquirida; el enfermo de veintidós años de edad, falleció y el agente causal fue demostrado en varios órganos. La importancia diagnóstica de la coriorretinitis fue reconocida por Koch en 1943 ⁽⁵⁶⁾. Asimismo Wilder en 1952 encontró organismos morfológicamente semejantes al Toxoplasma en el examen histopatológico de cuarenta y una retinas de globos oculares extirpados quirúrgicamente en casos de coriorretinitis unilateral en pacientes de 16 a 72 años ⁽⁶⁶⁾.

II.—DISTRIBUCION GEOGRAFICA

Tomando en consideración que el Toxoplasma gondii se ha descrito en mamíferos, aves y reptiles de todo el mundo y por el hecho de haberse encontrado la afección en humanos, en los países en que se ha investigado: Checoslovaquia ⁽³⁾, Brasil ⁽⁴⁾, Estados Unidos ⁽⁸¹⁾, Cuba ⁽¹¹⁾, Venezuela ⁽⁵⁵⁾, Colombia ⁽⁶⁰⁾, Chile ⁽¹⁹⁾, Costa Rica ^(14, 14b), Ecuador, Perú, Holanda ⁽⁶⁵⁾, etc., se puede afirmar que se trata de una enfermedad cosmopolita ⁽²²⁾.

III.—MORFOLOGIA

El parásito se encuentra clasificado como un protozoo (Splendore, Sabin, Cross), pero existe una diversidad de opiniones acerca de su exacta clasificación, pues para algunos está situado en la familia de los toxoplasmosidos (Franka y Brumpt), mientras que otros lo sitúan dentro de los anaplasmosidos, subgrupo de los piroplasmidos y grupo de los coccidios (Alexander, Du Toit, Meintz); otros autores como Cross no se atreven a pronunciarse de un modo definitivo sobre su exacta clasificación ⁽⁷⁶⁾.

Nicolle y Manceaux describieron el Toxoplasma gondii como un organismo ovoide o redondeado, que mide 4-7 micras de largo por 2-4 de ancho ⁽⁴⁴⁾, encontrándose, en pares o en grupos; heteropolares, terminando ambos extremos en punta, pero uno más del-

gado que el otro ⁽⁴²⁾. El núcleo es redondo, su posición es variable, pero generalmente cerca del extremo más grueso, ocupando una quinta o una cuarta parte del total de la superficie celular ⁽⁵⁴⁾. Ocasionalmente los especímenes muestran gránulos extranucleares, variables en número y tamaño, pero sin presentar quinetooplasto. No posee órganos para movimiento y se discute que posea movimientos propios ⁽⁶²⁾.

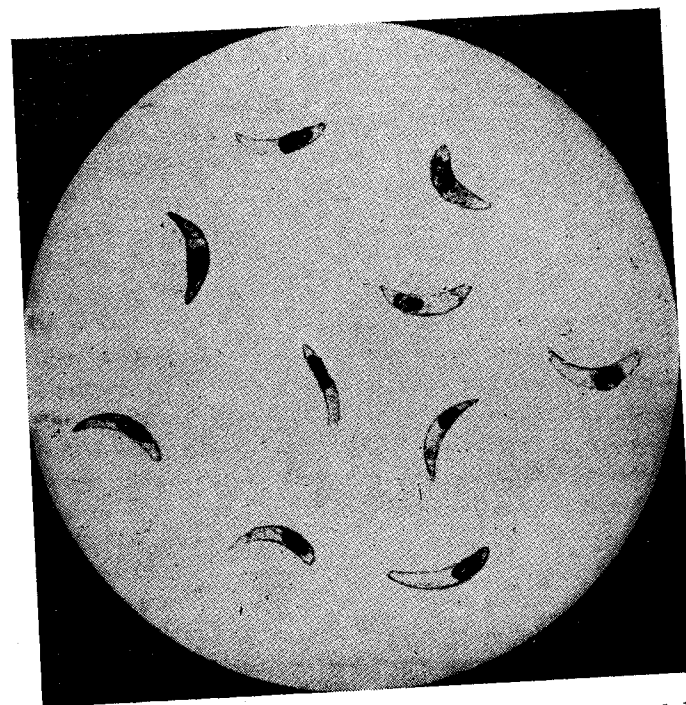


Fig. 1.—*Toxoplasma gondii* en preparación de exudado peritoneal de ratón infestado experimentalmente. Frote húmedo fijado con Zenker y coloreado con Giemsa. (Según Jacobs, 1953).

Estas descripciones clásicas del Toxoplasma, han hecho relevante el aspecto de arco o media luna del organismo cuando está en posición extracelular ⁽⁹⁾. Indudablemente este es su aspecto más característico. Sin embargo, cuando permanece a la temperatura ambiente, o sufre la acción de anticuerpos o se encuentra en posición intracelular, se vuelve más corto, más ancho y adquiere

un aspecto ovoide, midiendo entonces 4×3 micras. Existe, pues, una dualidad en el aspecto y ha sido este hecho el que ha demorado el reconocimiento de la Toxoplasmosis por los patólogos, porque en los tejidos la forma ovoide, intracelular, es la que predomina. Fue necesario relacionarla con las formas semilunares para establecer el diagnóstico histopatológico ⁽⁹³⁾. En las preparaciones coloreadas con Giemsa, el citoplasma se tiñe de azul y el núcleo se presenta como una masa de cromatina de color rojo ⁽⁹⁴⁾.

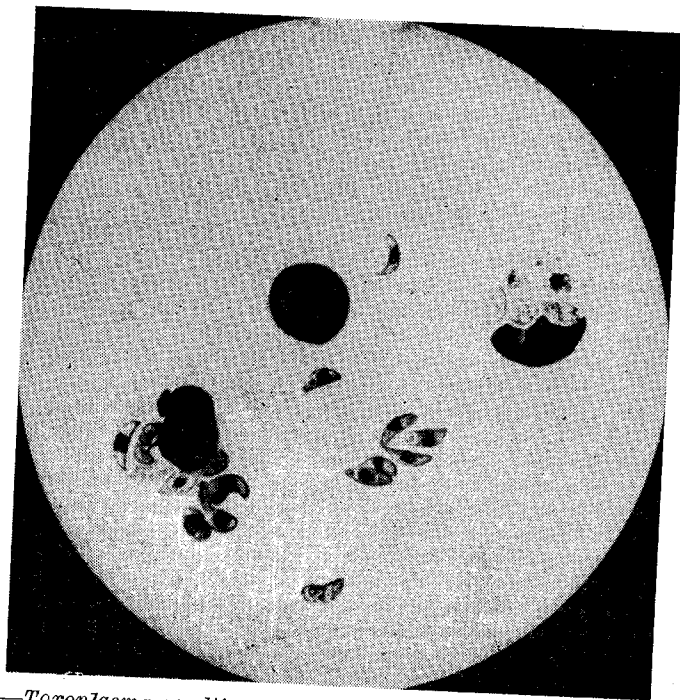


Fig. 2.—*Toxoplasma gondii* en preparación de exudado peritoneal de ratón infestado experimentalmente. Frote secado a la temperatura ambiente y coloreado con Giemsa. (Según Jacobs, 1953).

El parásito se aglomera y forma pseudoquistes que parecen tener siempre posición intracelular. Un pseudoquiste puede contener más de cien micro-organismos y llega a medir 70 o más micras ⁽⁹²⁾.

Chatton y Blanc, en 1917, mencionan una región paranuclear entre el núcleo y la punta aguda, como una área intensamente teñida, granular o que presenta una vacuola grande ⁽⁴²⁾.

Un estudio hecho por Cross en 1947, describe un "cytostylo", que es una inclusión citoplásmica, justamente debajo de la membrana celular ⁽⁴²⁾.

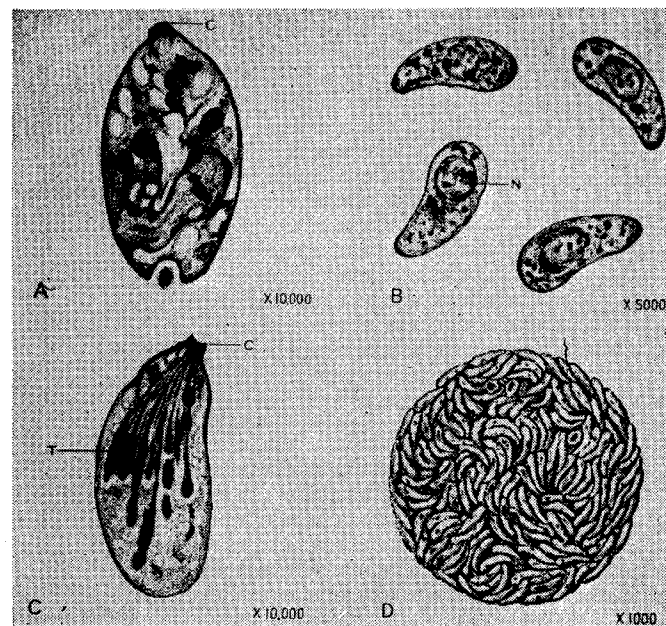


Fig. 3.—*Toxoplasma gondii*. En A está señalado el conoide (C); en B aparecen *Toxoplasmas* extracelulares, con el núcleo (N); en C se notan ocho toxonemas seccionados longitudinalmente (T); los aumentos son de microscopía electrónica. En D hay un pseudoquiste. (Las figuras fueron adaptadas por Belding, 1958, A, B y C de Gustafson, Agar y Cramer, 1954; D, de Frenkel, 1956).

Bringman y Holtz en 1953, citados por Gustafson ⁽⁴²⁾, introducen el uso del microscopio electrónico en el estudio de la Toxoplasmosis, observando que las células en que se encuentra el Toxoplasma, son grandes mononucleares y algunos polimorfonucleares; el contorno externo del parásito está bien delimitado por una pared celular; la superficie es generalmente lisa; en la punta aguda se encuentra un órgano distinto, cóncavo, en forma de cono truncado, esta estructura es conocida como "conoide" y mide 0.25×0.20 micras. Además, se encuentran una serie de filamentos longitudinales, en número de ocho a diez, para los cuales se sugiere el nombre de "toxonemas."

La reproducción del *Toxoplasma* ha sido bien estudiada por Goldmann y colaboradores (40) en exudado peritoneal de ratones infestados experimentalmente. En preparaciones teñidas con proteína argéntica han puesto en evidencia un proceso de división interna en el que cada célula padre da origen a dos células hijas.

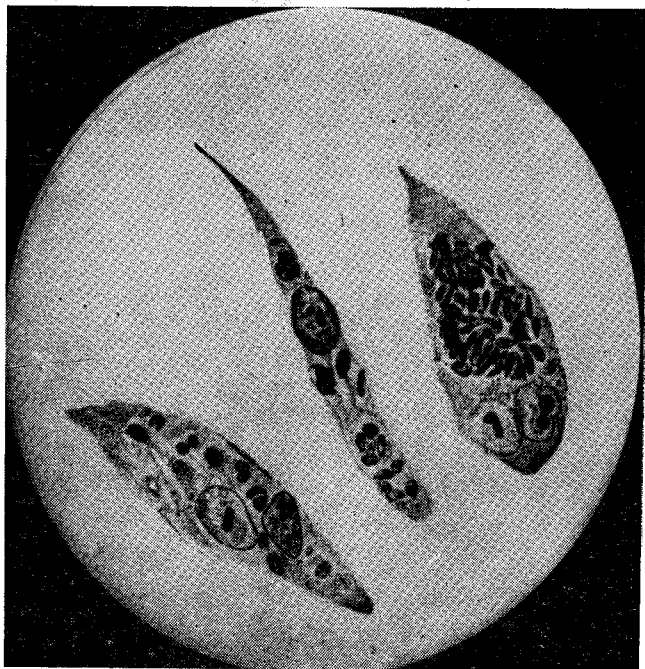


Fig. 4.—*Toxoplasma gondii* cultivados en células hepáticas de embrión de pollo. (Según Jacobs, 1953).

IV.—BIOLOGIA Y CICLO EVOLUTIVO

El ciclo del parásito puede resumirse de la siguiente manera: invasión a la célula susceptible, división intracelular binaria y rotura de la célula parasitada, liberándose los toxoplasmas que invaden nuevas células. El ciclo completo en el interior de la célula puede ser efectuado en 24 a 48 horas. Algunas células, no se rompen, produciéndose así el estado de resistencia, el pseudoquiste, en el cual las membranas celulares impiden la penetración de anticuerpos o agentes terapéuticos, así como también evitan la salida de productos metabólicos que determinen una inflamación local.

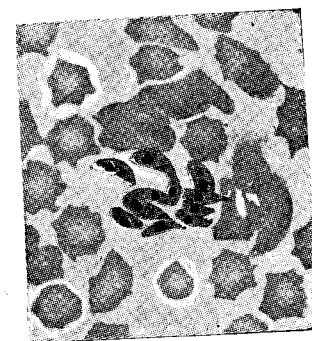


Fig. 5.—Toxoplasmas libres en la sangre. Dibujo tomado de la preparación original con aumento al $1 \times 1,000$. (Cortesía de la Revista de Información Terapéutica, Bayer).

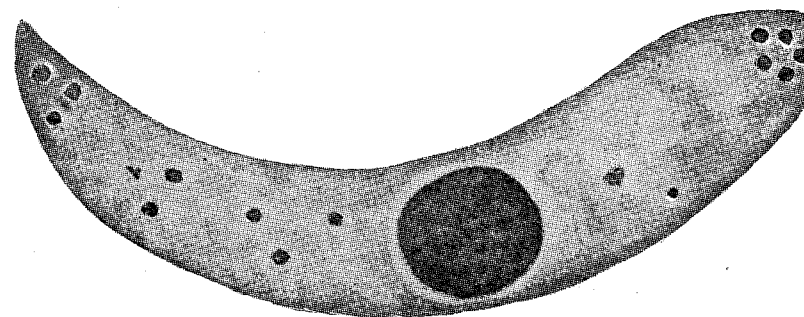


Fig. 6.—*Toxoplasma Gondii*.—Coloración de Giemsa. (Cortesía de la Revista de Información Terapéutica, Bayer).

En cuanto a la movilidad, Wenyon citado por Pessoa (⁶⁶), describe el *Toxoplasma* como absolutamente inmóvil; el mismo autor indica que según Guimaraes y Meyer en 1942, en exámenes frescos y recientes o en material de tejidos, observaron un movimiento vermicular típico, describiendo el parásito un trazado ondulatorio; Cross en 1948 describe la existencia de flagelos.

Los *Toxoplasmas* son organismos muy delicados, de modo que pierden rápidamente su infecciosidad en cualquier temperatura. Exudados de tejidos infestados han permanecido vivos de 7 a 14 días, en congeladora a 4-5 grados C.; por este motivo, el material para inoculaciones en animales debe ser usado lo más fresco posible.

Estos parásitos mueren cuando son desecados a 22 grados C., durante 24 horas; pierden su infecciosidad en 15 minutos a 50 grados C. y en cuatro días a 37 grados C.; mueren en 10 minutos cuando son colocados en fenol al 5% o alcohol etílico al 70%, según Manzwell y colaboradores, citados por Pessoa (⁶⁶).

Una de las propiedades más señaladas del *Toxoplasma* es su ubicuidad: numerosos y variados animales le sirven de hospedero; el hombre, gatos, perros, roedores y aves se han encontrado naturalmente infestados y han demostrado ser sensibles a la inoculación experimental. Se puede decir, resumiendo en este aspecto, que todos los animales de sangre caliente son susceptibles a la infección. Esta es una propiedad muy rara en los Protozoos (⁹³).

V.—PATOGENIA

El *Toxoplasma* penetra al organismo por las heridas, pero con mayor frecuencia por vía bucal y tracto intestinal; afecta diversas células, con preferencia, las retículo-endoteliales y se multiplica dentro de éstas. Saliendo de las células se disemina por vía sanguínea o linfática; finalmente se llega a localizar en cualquier órgano, debido al pantropismo que presenta este parásito. Al mismo tiempo comienza la defensa de parte del huésped, con la producción de anticuerpos, que destruyen los organismos libres e impiden la salida de los parásitos intracelulares en multiplicación. Con esto termina la parasitemia y los eventuales síntomas clínicos desaparecen; pero, en uno u otro lugar, quedan toxoplasmas intra-

celulares transformados en pseudoquistes. Su presencia basta para estimular la producción de anticuerpos, persistente, aunque a bajo nivel (⁸⁴).

El *Toxoplasma* se encuentra localizado en gran cantidad de órganos, tejidos y células en los que la multiplicación del parásito puede tener lugar; no solamente se multiplica en células derivadas de las tres capas del blastodermo, sino también en células altamente diferenciadas: retinianas, miocárdicas, hepáticas; además se le ha aislado en músculo estriado, tejido adiposo, ganglios linfáticos, dermis, cerebro, riñón, suprarrenales, pulmón, ovarios, testículos, pituitaria y placenta. Los toxoplasmas se pueden localizar en cualquier órgano, Kean y Grocott refieren el hallazgo en treinta órganos en un caso congénito (⁸⁴). En los animales se ha visto en el tractus gastrointestinal, en úlceras comunicantes con la luz del intestino.

Son parásitos de las células linfáticas y viscerales (⁸), encontrándose raramente en los leucocitos y nunca en los hematíes (⁸³).

Una propiedad importante del *Toxoplasma* es su asociación con una potente toxina denominada Toxotoxina, que se desarrolla en los animales infestados y se encuentra en el líquido ascítico de ratones toxoplásmicos; es notable por su rapidez de acción. Cuando se inyecta a un ratón por vía intravenosa una D. L. M. (dosis letal mínima) de 0.1 c. c. lo mata en uno a tres minutos. Los ratones toleran bien líquidos ascíticos producidos por otros medios, tales como sustancias químicas, bacterias (*estreptococos*), injertos cancerosos, etc. Una característica de la Toxotoxina es la termoestabilidad; así, la toxicidad no es disminuida apreciablemente por el calor a 56 grados C. o por inmersión en agua hirviendo durante media hora. Su actividad sí es reducida por la temperatura de 120 grados C. en autoclave durante 20 minutos (⁹³).

El sitio y modo de acción no ha sido determinado, aunque los síntomas sugieren trastornos respiratorios y ataque al S. N. C. Los ratones no reciben protección por la niketamida (*Coramina*), atropina, pyraniramina (*neoartengan*), cortisona o sulfadiazina sódica. El dimercaprol (*B. A. L.*), no ha protegido contra 1.5 D. L. M. Las dosis masivas de heparina previenen la muerte en síndrome tóxico agudo, así pues, el mecanismo no consiste en la coagu-

lación intravascular. La Toxotoxina no es hemolítica y los experimentos preliminares no indican actividad de antiacetil colinesterasa (⁹³).

La constitución química de la toxina aún no ha sido establecida. Su actividad es reducida por debajo de los límites que permiten su determinación por la tripsina, pudiéndose colegir que el compuesto es una proteína o contiene una fracción de proteína digerible por la tripsina de la cual depende su actividad.

La Toxotoxina no ha demostrado poder antigénico. Los ratones infectados mueren con la misma dosis que mata a los ratones normales. Los títulos no se reducen por la incubación in vitro con suero inmune de conejos o con suero humano con un título de 1/4,000 en la prueba del colorante; con o sin complemento añadido, o sea que no hay acción protectora de estos sueros in vivo. El formol neutro es activo en forma moderada en cuanto a reducir la toxicidad, ya que después de un mes a 37 grados C., ésta se había reducido en un 50% y el material restante no era notablemente antigénico.

Comparando la Toxotoxina con las otras toxinas de micro-organismos parasitarios, es evidente que no se parece a las toxinas de las bacterias Gram-positivas, y no es completamente diferente de las antitoxinas de las bacterias Gram-negativas.

La Toxotoxina se produce in vivo y no puede ser considerada como un artificio de preparación (⁹³).

VI.—PATOLOGIA

En el grupo infantil, el cerebro y las meninges son atacadas en primer lugar (⁷¹). El cerebro presenta una amplia variedad de lesiones, que consisten en leptomeningitis, dilatación de los ventrículos laterales y áreas de necrosis focal llenas de material caseoso, amarillento (²).

Las zonas de necrosis concentradas en la corteza son, en su mayor parte, pequeñas, pero muy irregulares, confluentes y al pasar el tiempo evolucionan a un estado de granulación calcificada, estado en que puede encontrarse al nacimiento (¹³). Las lesiones cerebrales son esencialmente crónicas, granulomas no supurados

con extensa destrucción de tejido; dentro de las lesiones puede encontrarse el parásito ⁽⁵⁹⁾. El área central muestra un fino depósito de calcio y en los alrededores hay una zona de reacción no específica ⁽²⁾.

En la hidrocefalia producida por la Toxoplasmosis, se ha encontrado una fibrosis en la aracnoides de la base que es la consecuencia de un proceso inflamatorio del cerebro, la cual al avanzar progresivamente produce una eventual obliteración de las rutas para la circulación extraventricular y absorción del L. C. R. ⁽⁶⁹⁾. Las lesiones oculares en que se encuentran los micro-organismos pueden ser diseminadas o focales, ocupando la retina, coroides o esclerótica ⁽¹⁰⁾.

La coriorretinitis, es circunscrita, de tipo central, encontrándose por lo general una mancha gris, blanca o roja, por lo común de la mitad del tamaño del disco, de color uniforme y moteado, con pigmentación mayor o menor esparecida en depósitos irregulares o formando un borde; en su superficie se ven a menudo vasos coroidales ⁽⁵⁸⁾. Las lesiones necróticas e inflamatorias de la retina y de la coroides son similares a las que se observan en el cerebro ⁽⁶⁸⁾. Como complicaciones pueden observarse catarata, glaucoma, hemorragia intraocular, hipotonía y posteriormente atrofia del globo ocular ⁽¹⁰⁾.

La neumonía en la Toxoplasmosis es de tipo intersticial, con producción de infiltración linfo-plasma-celular e inflamación y descamación del epitelio alveolar; también hay áreas dispersas de bronquiolitis purulenta ⁽²⁾. En los macrófagos del intersticio se encuentran los parásitos.

La miocarditis no es diferenciable clínicamente de las afecciones del músculo cardíaco de otra etiología, es de tipo focal, con aglomeraciones de células redondas y necrosis de algunas fibras. En este sitio se encuentran los Toxoplasmas con cierta frecuencia y relativa facilidad ⁽⁶⁶⁾.

Una manifestación que frecuentemente presenta el cuadro completo es la meningoencefalomielitis. También es una inflamación diseminada necrotizante, preferentemente de las zonas cercanas del ventrículo y no se diferencia clínicamente de las otras afecciones

de este tipo. Contrariamente a lo observado en los casos de encefalitis toxoplásmica congénita no se han podido comprobar calcificaciones en los focos inflamatorios en ninguno de los casos de infecciones post-natales comprobados ⁽⁸⁴⁾.

Las manifestaciones hepáticas, que corresponden anatomopatológicamente a focos de necrosis múltiple, circunscritos, a veces calcificados, son solamente de importancia secundaria para el cuadro total ⁽⁸⁴⁾.

No hay esplenomegalia de importancia, a pesar de que también se puede encontrar focos de necrosis y Toxoplasmas en el bazo.

VII.—CUADRO CLINICO

La Toxoplasmosis Humana puede ser congénita o adquirida ⁽⁷⁷⁾.

Dada la alta capacidad invasora que posee el Toxoplasma gondii, parasitando los más diversos tejidos, se concibe que el cuadro clínico presente un gran polimorfismo sintomático.

Sin embargo, en la Toxoplasmosis congénita es posible determinar un claro y evidente tropismo del parásito por el S. N. C., lo que explica la prevalencia de este sistema en su sintomatología.

Se reconocen los siguientes cuadros clínicos:

Toxoplasmosis.	{	Fetal	{	Juvenil del Adulto
		Congénita Infantil		
		Adquirida. .		
		Asintomática.		

Toxoplasmosis Fetal.—En estos casos se presenta el aborto a repetición de causa desconocida, muerte fetal in útero, mortinatos, hidrocefalos, prematuros, etc. ^(62, 64).

Toxoplasmosis Congénita Infantil.—La mayoría de los cuadros de Toxoplasmosis descritos hasta la fecha son de este tipo ⁽⁶²⁾. El momento de la iniciación de los síntomas es muy variable, puede

presentarse precozmente al producirse el nacimiento o bien mucho más tarde. Puede iniciarse en forma aguda o insidiosa. En la mayoría de los casos los síntomas evidencian un franco compromiso del S. N. C., según la intensidad de la infección y la localización de los parásitos ⁽⁶²⁾.

Las principales manifestaciones son: fiebre, ictericia, rash, hepatomegalia y convulsiones ⁽³⁴⁾. Además, puede presentarse diarrea, vómitos, cianosis, signos pulmonares, adenopatías ⁽⁶²⁾.

Los signos fundamentales son: hidrocéfalo interno que se inicia lentamente y progresa según el grado de obstrucción del acueducto de Silvio. Microcefalia. Calcificaciones cerebrales, especialmente fronto-parietales y parieto-occipitales ⁽⁶²⁾. Defectos oculares, constituidos especialmente por coriorretinitis macular, atrofia óptica, nistagmus irregular y completo, estrabismo, reacción lenta del iris a la luz, amaurosis neonatal ⁽³²⁾, fibroplasia retrolental ⁽³⁴⁾. Convulsiones relacionadas con la localización del parásito, temblor, parálisis, rigidez, trastornos respiratorios, inestabilidad térmica ⁽⁶²⁾.

Feldmann en 1952 ⁽³⁴⁾, estudiando 103 casos de Toxoplasmosis congénita, encontró que el 99% presentaban coriorretinitis; el 63% tenían calcificaciones cerebrales; el 56% retardo psicomotor; la mitad presentaba hidro o microcefalia y la mitad tenían episodios convulsivos.

Toxoplasmosis adquirida. — La Toxoplasmosis generalizada totalmente desarrollada es una enfermedad febril grave. Antes de los primeros síntomas agudos se presenta en la mayoría de los casos un período de malestar general, cansancio, debilidad y decaimiento; estado que progresa lentamente. Este período puede durar de una semana a algunos meses. Se pueden presentar dolores musculares y articulares, especialmente en las extremidades inferiores y la espalda, resultado de una miositis necrotizante. En algunos casos suelen aparecer al comienzo diarreas mucosas que persisten por algunos días. Luego se presenta fiebre alta, que persiste en forma remitente por un tiempo prolongado; en casos de curso favorable 2 a 3 semanas. Durante este período aparece el exantema, que consiste en pápulas ligeramente elevadas del tamaño de una lenteja a una arveja, en parte confluyente, de color rosado pálido,

dejando libre las palmas de las manos, planta de los pies y cuero cabelludo. Este exantema del tipo de la fiebre exantemática, puede durar de pocos días hasta algunas semanas, produciendo poca o ninguna irritación. Conjuntamente con la fiebre aparecen síntomas graves a partir de los órganos internos afectados. Según el órgano que haya sido invadido con preferencia, resultarán los signos neumónicos, encefálicos o los de miocardio. Durante el transcurso de esta forma grave se entremezclan las manifestaciones orgánicas en diversas formas ⁽⁸⁴⁾.

En esta forma adquirida se encuentran dos divisiones, en la primera de ellas, la juvenil, en que la seriedad del cuadro depende de la edad y de la cuantía de la infección. Los síntomas más llamativos lo constituyen el estado infeccioso y las manifestaciones del S. N. C., que dan desde las crisis convulsivas hasta la encefalitis que puede llegar al coma ⁽⁶²⁾. Los enfermos que sobreviven, pueden manifestar posteriormente retardo psico-motor, retardo mental que conduce a la oligofrenia ⁽⁴³⁾. También puede presentarse uveítis con cierta frecuencia ⁽⁴⁶⁾.

La segunda división, es la del adulto, la que por lo general no adquiere la severidad de los cuadros congénito o juvenil; sin embargo, se describen casos fatales. Las manifestaciones más importantes en estos casos, no derivan tanto del S. N. C., como del sistema cardiovascular, respiratorio y órganos abdominales ⁽⁶²⁾.

La afección puede acompañarse de compromiso cardiovascular, especialmente miocarditis, que puede terminar en una insuficiencia cardíaca. Es frecuente la existencia de manifestaciones pulmonares en todo igual a la neumonía atípica primaria, con expectoración, donde es posible encontrar macrófagos cargados de Toxoplasmas. Puede encontrarse hepatomegalia y signos de meningo-encefalitis ⁽⁶²⁾.

Hay una forma ganglionar generalizada, que es confundida frecuentemente con la mononucleosis infecciosa; se caracteriza por un crecimiento ganglionar generalizado, que es más notable en los ganglios cervicales ⁽²⁴⁾.

Toxoplasmosis Asintomática.—Esta modalidad es reconocible exclusivamente mediante las pruebas serológicas ⁽⁶²⁾.

VIII.—EPIDEMIOLOGIA

La forma cómo el parásito llega al hombre, aun no se ha esclarecido, solamente se ha demostrado la transmisión congénita de la afección ⁽²³⁾, ya que se ha aislado el protozoo de placentas de madres con infección crónica ⁽⁶²⁾. El factor de más interés, es que la Toxoplasmosis congénita es causada por la invasión de la sangre fetal por el parásito durante períodos de parasitemia materna. Esto es importante, ya que las madres con infecciones crónicas o inaparentes, no transmiten la enfermedad a los fetos subsiguientes ⁽⁷⁸⁾.

La gran difusión del *Toxoplasma gondii* en la naturaleza, en diversas especies de mamíferos domésticos (perros, gatos, cerdos, vacas) y silvestres (roedores del campo) y en aves (gallinas, patos, pavos), está señalando que deben existir otras rutas de transmisión ⁽²³⁾.

La vía de infección espontánea para el hombre, sólo se puede presumir. Es seguro que, en numerosos casos de enfermedad por Toxoplasmosis, ha existido un contacto íntimo con animales que presentaban la afección. Puede aceptarse que se trate de infecciones orales por orina, heces o saliva; en todas estas secreciones de origen animal se han demostrado los *Toxoplasmas*. Sin embargo, no se puede excluir la infección parenteral por heridas y rasguños. En un escaso número, la anamnesis revela la existencia de una picadura de insectos (pulgas, garrapatas), durante el período en cuestión; sin embargo, permanece dudoso, si realmente estas picaduras indicarían la vía de contagio ⁽⁸⁴⁾.

Ariztía ^(1-b), considera que cada caso humano sospechoso de la enfermedad amerita el estudio sistemático de los animales domésticos, roedores y ectoparásitos, buscando en ellos la fuente de contagio.

En los casos de contaminaciones de laboratorio, desgraciadamente bastante frecuentes, en algunos se produjo la inoculación por lesiones con instrumental infectado; pero en la mayoría de los casos no hubo lesión, por lo que se sospecha que se trate de infecciones orales (pipeteo); a favor de esto hablaría al lado del curso generalmente leve que se observa en las infecciones, la localización de las linfadenopatías toxoplásmicas, que se presentan

con gran preferencia o exclusivamente en los grupos cervicales o angulares; estos casos suelen acompañarse de anginas de tipo catarral ⁽⁸⁴⁾. Schmidtke ⁽⁷⁹⁾, en experimentos con ratas y cobayos, encontró que los *Toxoplasmas* y sus pseudoquistes no resisten la acción del jugo gástrico, por lo que llega a la conclusión que la infección por vía oral de la Toxoplasmosis únicamente puede ocurrir en el caso de que existan lesiones del epitelio de la boca o el esófago.

Kenert y Schmidtke en 1954, citados por Faust ⁽³³⁾, suponen que la vía intranasal puede jugar un importante papel, sobre todo, en la transmisión de los casos con síntomas de meningoencefalitis.

Es muy difícil precisar la frecuencia real de la Toxoplasmosis, por cuanto se trata de una enfermedad en período de reconocimiento y, además, porque junto a los casos clínicos, hay numerosas infecciones inaparentes, que condicionan la existencia de portadores, que en circunstancias especiales, la pueden transmitir a otros individuos ⁽³²⁾. Estos casos ocultos o asintomáticos, representan la mayoría de las infecciones por *Toxoplasma* que se encuentran en la naturaleza ⁽⁴⁵⁾ y han podido ser reproducidas experimentalmente en animales ⁽³²⁾.

Las investigaciones efectuadas con el fin de establecer el índice de infección por el *Toxoplasma gondii* en poblaciones normales, han revelado una prevalencia muy alta de personas con reacciones positivas para la Toxoplasmosis. Este hecho despertó cierto escepticismo entre médicos e investigadores, con respecto a la especificidad de tales reacciones. La mayoría de los investigadores, interesados en este problema, consideran sin embargo, que el alto porcentaje de individuos con reacciones positivas para la Toxoplasmosis, indicaría que se trata de una parasitosis muy difundida e insisten en el valor específico de las pruebas ⁽⁸⁸⁾.

Feldman, citado por Schoffer ⁽⁷⁸⁾, haciendo estudios con el test de fijación del complemento ha encontrado positividad del 10% en Islandia, el 30% en Nueva Orleans, 65% en Tahití y 0% en los esquimales.

Usando el Dye test de Sabin y Feldman, Gibson ⁽³⁶⁾ encontró un 29.9% de positividad en los Estados Unidos. Thiermann ⁽⁸⁸⁾, en Chile encontró el 37% en individuos sospechosos de la afección y el 14% en individuos aparentemente sanos.

Varela encuentra en Cuba, en adultos sanos el 29% de positivos ⁽⁸⁹⁾, el 26.5% en la población juvenil ⁽⁹⁰⁾ y en México (el mismo autor) da cifras de 48.5% en sospechosos y 28.5% en aparentemente sanos.

En encuestas con Intradermorreacción, Biagi encuentra en México, una incidencia de 13.6% de positivos en individuos sanos ⁽⁶⁾, en tanto que en leprosos obtiene el 37.4% ⁽⁷⁾. Pigeaud ⁽⁶⁷⁾, en una maternidad de Lyon, refiere el 10.6% de positividad.

El número de reactores a la Toxoplasmina aumenta progresivamente con la edad, debido seguramente a que las oportunidades de contagio aumentan a medida que el niño crece, su alimentación varía y sus hábitos cambian, teniendo más contacto con los animales, etc. ⁽¹²⁾.

Los datos actuales muestran que hay una mayor incidencia de resultados serológicos positivos para la Toxoplasmosis en los lugares tropicales, hecho que quizá puede ser relacionado con el mecanismo de transmisión de esta parasitosis ⁽⁹¹⁾.

IX.—DIAGNOSTICO

Puede sospecharse Toxoplasmosis por medio del cuadro clínico y las pruebas serológicas; la comprobación o diagnóstico de certeza se efectúa con el hallazgo del parásito.

Clínicamente, la forma congénita debe investigarse en niños, desde recién nacidos hasta escolares, con signos de afección cerebral. Son muy sugestivos los casos que se acompañan de calcificaciones intracerebrales o de coriorretinitis central ⁽⁵⁷⁾. En hidro o microcefalia ⁽⁵²⁾ y disturbios psicomotores ⁽⁷⁷⁾. En la Clínica Universitaria de Viena, se ha comprobado que en un 17% del total de lesiones cerebrales congénitas existía *Toxoplasma gondii* ⁽⁸⁵⁾. Debe también buscarse la afección en recién nacidos y lactantes con infecciones generalizadas que presentan esplenomegalia, hepatomegalia e ictericia intensa; a veces pueden presentarse signos de neumonía, miocarditis y aún de encefalitis ⁽⁸⁵⁾.

En la Toxoplasmosis adquirida es sumamente difícil sospechar clínicamente el diagnóstico. La infección Toxoplásmica materna puede causar abortos ⁽²³⁾, por lo que es necesario investigar siste-

máticamente cuando hay antecedentes de abortos repetidos ^(1-b). Hay casos graves que se presentan con estado toxi-infeccioso y fiebre alta, en los cuales puede ocupar papel importante el cuadro pulmonar, cardíaco o encefálico ⁽¹⁴⁾; en ocasiones se presenta un rash o exantema máculo-papuloso. También puede encontrarse manifestaciones ganglionares generalizadas, que se observan corrientemente en las formas atenuadas. En estos casos y cuando la etiología es confusa, es aconsejable hacer la investigación de los parásitos para efectuar el diagnóstico de certeza de la Toxoplasmosis ⁽⁸⁵⁾.

En el líquido céfalo-raquídeo puede encontrarse xantocromia, hiperalbúminorraquia (hasta 1 gramo de proteínas %) ⁽⁷⁸⁾, alteración de las curvas coloidales y presencia de hemáties y leucocitos, especialmente linfocitos ⁽⁶²⁾.

En el hemograma se puede encontrar un ligero grado de anemia con reacción mononuclear ⁽⁶²⁾. La eosinofilia puede llegar hasta el 30% ⁽⁷⁸⁾.

También se encuentra hipernatremia persistente e incapacidad de concentrar la orina, excepto si es tratado con extracto de hipofisis posterior ⁽⁷⁸⁾.

El valor de las pruebas biológicas para el diagnóstico de la Toxoplasmosis es muy grande, pero debe tenerse en cuenta que no es conveniente hacer un diagnóstico de Toxoplasmosis activa, simplemente porque las pruebas serológicas sean positivas, si no van acompañadas de un cuadro clínico que oriente hacia esta enfermedad ⁽⁷⁶⁾.

Se ha demostrado que el parásito determina reacciones inmunitarias en su hospedero, habiéndose encontrado anticuerpos neutralizantes contra el *Toxoplasma* ⁽¹¹⁾; después, se pusieron en evidencia anticuerpos fijadores del complemento, por Warren y Sabin, citados por Cardelle ⁽¹¹⁾, y finalmente los llamados anticuerpos modificadores de las propiedades colorantes del parásito, de Sabin y Feldman. La investigación de estos grupos de anticuerpos se ha aplicado al diagnóstico de la Toxoplasmosis, así: 1.—Pruebas de neutralización; 2.—Pruebas de fijación del complemento. Warren y Rus, también citados por Cardelle ⁽¹¹⁾, comprobaron que los productos de desintegración del parásito son susceptibles de determinar

en la piel una reacción alérgica demorada, de tipo "tuberculínico." Con este antígeno o Toxoplasmina, Frenkel propuso una intradermorreacción ⁽¹¹⁾.

Estas pruebas son altamente específicas y en numerosos trabajos realizados ⁽⁸⁸⁾, no se ha demostrado la existencia de reacciones inespecíficas, determinadas por anticuerpos de otros parásitos. Las reacciones serológicas, aunque no confirman la Toxoplasmosis, constituyen datos muy importantes en favor de su etiología, especialmente si son practicadas en forma repetida ⁽⁸⁷⁾.

Las pruebas de neutralización son poco sensibles, pero el Dye-test que sí es mucho más sensible, tiene el inconveniente de necesitar de cepas vivas de Toxoplasma, lo que restringe su empleo, ya que es preciso efectuar inoculaciones continuadas. Debe advertirse que la manipulación del Toxoplasma es peligrosa y puede causar infecciones de laboratorio, a veces mortales. La reacción de fijación de complemento es de una técnica menos delicada, pero es menos sensible que el Dye-test. Por el contrario, la prueba intradérmica con Toxoplasmina es inofensiva y accesible, siendo de empleo fácil y práctico.

La menor incidencia de resultados positivos para la reacción de fijación del complemento, en relación con los valores encontrados mediante el Dye-test, se explica fácilmente si se considera que los anticuerpos para la reacción de fijación del complemento aparecen más tardíamente y desaparecen antes que los anticuerpos que se revelan en Dye-test ⁽⁸⁸⁾.

La reacción intradérmica con la Toxoplasmina responde a una alteración alérgica de tipo específico y lo prueba su concordancia con las distintas reacciones serológicas, particularmente con la de inhibición del colorante (Dye-test), que como se ha dicho, es reconocida como la prueba más sensible ⁽⁷⁵⁾. A este respecto, Sabin y Feldman, señalaron una concordancia entre ambas pruebas de 82.2%; Thalhammer encontró el 86.44; Vivel 98.5%; Rigel 82.1% y finalmente Paul y Kruger, en la correlación tanto de negativas como positivas encontraron 93.5% ⁽¹¹⁾. Solamente en los casos recientes de la afección se encuentra discordancia en el sentido de que los anticuerpos aparecen en el suero ya desde los 11 ó 12 días (Dye-test), mientras que la sensibilización a la Toxoplasmina

demora varias semanas o meses en aparecer. También en el recién nacido pueden encontrarse anticuerpos en el suero, si la madre los posee, por transferencia pasiva, siendo la Toxoplasmina negativa. Por otra parte, en las infecciones muy antiguas los anticuerpos séricos pueden desaparecer, conservándose aún positiva la prueba de la Toxoplasmina ⁽¹¹⁾.

1º—*Reacción de neutralización in-vivo en el conejo, de Sabin y Ruchmann.*—Se utiliza como material una suspensión de Toxoplasmas del exudado peritoneal de ratones, y como suero, el del caso que se desea investigar, inactivado a 56 grados durante 20 minutos. La mezcla a partes iguales del suero problema con diversas diluciones de la masa cerebral o de exudado peritoneal y la inyección posterior intradérmica al conejo de 0.1 c. c. del material obtenido, ha de producir en éste una serie de lesiones eritemato-pápulo-necróticas, de mayor o menor intensidad, según el grado de dilución de la mezcla de suero-Toxoplasmas, si el suero investigado es normal; mientras que estas lesiones serán mínimas o no existirán si se ha producido una neutralización de la acción de los Toxoplasmas, por contener el suero problema anticuerpos neutralizantes frente al parásito ⁽⁷⁶⁾.

2º—*Reacción tintoreal in-vitro de Sabin y Feldman.*—Esta prueba se basa en que el citoplasma de los Toxoplasmas activado por anticuerpos específicos y en presencia de complemento como factor accesorio pierde su afinidad tintoreal para el azul de metileno a pH 11 ⁽⁷⁶⁾.

Con el suero sanguíneo problema, sin desensibilizar, se hacen diluciones con solución salina; a cada tubo conteniendo 0.1 ml. de dilución, se le añade 0.1 ml. de antígeno (Toxoplasmas vivos), obtenidos del exudado peritoneal de ratones de tres días de inoculación recogido en tubo con anticoagulante y agregándoles por cada 0.2 ml. de exudado 0.8 ml. de factor accesorio (suero humano negativo a Toxoplasmosis). Los tubos se agitan y se colocan en baño de María a 37° durante una hora. Se toma con asa de platino una pequeña cantidad de cada tubo y se hace una extensión en lámina porta-objetos, se seca y se tiñe con May-Grünwald-Giemsa (modificación de Pangalos) ⁽¹²⁾. La reacción se considera positiva, cuando el protoplasma del 50% de los parásitos queda sin colo-

rear ⁽³⁵⁾. En la práctica se cuentan 100 a 200 parásitos y se obtiene la relación entre coloreados y sin colorear ⁽⁷²⁾. Esta prueba es conocida como Dye-test.

3°—*Reacción de fijación del complemento*.—Sabin y Warren han utilizado como antígeno una suspensión al 10% de cerebro de conejos infectados con Toxoplasmosis, siendo necesario el empleo de suero fresco e inactivado como suero problema. Westphal ha utilizado la reacción de fijación del complemento, trabajando con un antígeno obtenido a partir del exudado peritoneal procedente de ratones blancos infectados con Toxoplasmas por vía intraperitoneal; trata los elementos celulares de este exudado por medio de ionización y ultrasonido y obtiene una separación casi completa de los toxoplasmas de las células huéspedes ⁽⁷⁶⁾.

Para conservar las muestras de Toxoplasmas se ha sugerido la congelación a menos 70°; los Toxoplasmas se han podido conservar hasta 209 días, lo que evita la transferencia constante a los animales de laboratorio, que como ya se dijo, es peligrosa ⁽²⁹⁾.

4°—*Intradermorreacción con Toxoplasmina*.—En 1948, Frenkel propuso el empleo de Toxoplasmina, obtenida en forma de lisado de Toxoplasmas del exudado de ratones jóvenes inoculados por vía intraperitoneal para efectuar una reacción intradérmica con fines diagnósticos. Con la Toxoplasmina se hace una inyección intradérmica de 0.1 c. c. ⁽⁷⁶⁾. Los resultados de la prueba cutánea se expresan en una escala que comprende variaciones de 0 a 4:

Una reacción de + indica eritema de 5 a 7 mms. con o sin induración.

Una reacción de ++ indica eritema de 8 a 15 mms. con alguna induración.

Una reacción de +++ indica eritema de 15 a 25 mms. con induración definida, pero sin necrosis.

Una reacción de ++++ equivale a una gran área de eritema con induración y también con alguna evidencia de necrosis.

Las reacciones positivas quedan siempre incluídas en alguno de estos grupos y la lectura se efectúa a las 24-48 horas después de practicada la inyección ⁽⁴⁸⁾.

5°—*Diagnóstico de certeza*.—La identificación microscópica del Toxoplasma se basa en: a) El hallazgo de parásitos libres, con morfología típica en forma de arco; b) La comprobación de Toxoplasmas intracelulares, redondeados en los macrófagos; c) La identificación de los pseudoquistes característicos ⁽²⁵⁾.

Para identificar el parásito se ha usado la inyección intraperitoneal o intracerebral ⁽⁵⁰⁾, en ratones inoculados con material procedente del paciente, obtenido por punción ventricular, biopsia hepática o esplénica o en la autopsia ⁽⁵²⁾. Tiene, sin embargo, el inconveniente de que a menudo pueden transcurrir de 2 a 3 meses hasta obtener un resultado positivo, lo que le resta valor como método de diagnóstico precoz. La inoculación experimental del material debe hacerse lo más pronto posible, para evitar que se modifique la biología del Toxoplasma y se reduzcan las posibilidades de reproducción en el animal inoculado ⁽³⁶⁾.

Los signos que hacen sospechar Toxoplasmosis en los animales que han sido inoculados son: erizamiento del pelo, presencia de exudado peritoneal cristalino, libre de infección bacteriana, esplenomegalia, muerte al cabo de 3 a 7 días, no justificada por infección secundaria ⁽³⁸⁾.

Los animales inoculados se observan diariamente, si muestran signos de enfermedad se les punciona el abdomen y el exudado se examina al microscopio. Si no aparecen Toxoplasmas, se procede a efectuar sub-inoculaciones en animales sanos. Se deben tomar precauciones estrictas para evitar infecciones y contaminaciones.

La elevada y persistente eosinofilia de algunos casos, indujo a Sylverton y Slavin ⁽⁴¹⁾ a practicar la biopsia muscular para descartar triquinosis. En dichas biopsias no encontraron larvas de *Trichinella spiralis*, pero sí observaron alteraciones inflamatorias crónicas, con acumulaciones celulares focales, perivasculares y la inclusión en el interior de las células musculares de acúmulos de Toxoplasmas en número de 25 a 40.

X.—PRONOSTICO

La existencia de numerosas personas con Toxoplasmosis latente o curada y los pocos casos en adultos, indican la general benignidad de la infección en el hombre ⁽⁸⁾.

El pronóstico en la Toxoplasmosis congénita, sea de tipo visceral, meningoencefalitis o hidrocefalia, debe ser considerado como severo, ya que la mayor parte de niños mueren en el primer mes de la vida; por otra parte, si hay mayor supervivencia, las graves secuelas neurológicas ligadas a extensas destrucciones cerebrales, así como las alteraciones de la visión que pueden llegar hasta la ceguera completa, limitan en gran parte las condiciones de vida posterior. Formas más ligeras tienen un pronóstico benigno quod-vitam, aunque pueden quedar graves defectos en la visión o retardo mental. En las formas adquiridas, siempre debe establecerse un pronóstico reservado, por cuanto varios de los casos de infección espontánea o adquirida accidentalmente en el laboratorio han tenido una evolución rápidamente fatal ⁽⁷⁶⁾.

Otras veces, en contradicción a lo expuesto, la infección sigue un curso subclínico con buen pronóstico; esto es lo que se observa en las madres de niños nacidos con Toxoplasmosis que han pasado la enfermedad de un modo inaparente o manifestándose sólo con un pequeño rash, o en los adultos con serología e intradermorreacción positiva para la Toxoplasmosis, denotando una infección contraída, pero sin manifestación clínica alguna. El diagnóstico cierto de Toxoplasmosis en un niño plantea la importante cuestión de hacer pronóstico para el embarazo siguiente, éste puede ser bueno, toda vez que la experiencia hasta ahora recogida en este sentido es muy favorable y son numerosas las observaciones de hijos completamente libres de la infección en nuevos embarazos ⁽⁷⁶⁾.

XI.—TRATAMIENTO

El tratamiento etiológico de la Toxoplasmosis aun está por determinarse, aunque algunos quimioterápicos y antibióticos desarrollan cierta actividad frente al parásito. Por otra parte, sucede que por lo general cuando se hace el diagnóstico, especialmente en las formas del recién nacido, de tipo agudo o subagudo, con

participación del S. N. C., las lesiones son tan graves que aun cuando pueda detenerse la evolución de la enfermedad, quedan siempre secuelas irreparables ⁽⁷⁶⁾.

Warren y Sabin estudiaron en 1942 el efecto terapéutico in-vitro de una serie de protozoicidas conocidos. El derivado acridínico, Atebrina, mostró influencia inhibitoria sobre la afección ⁽⁵³⁾. Con otros colorantes acridínicos, tartrato doble de antimonio y potasio, clorhidrato de quinina, compuestos orgánicos de arsénico y el Bayer 205 (Germanina), el efecto fue menos pronunciado. Sin embargo, la administración parenteral y per-oral de todas las sustancias citadas se mostró ineficaz en la experimentación animal ⁽⁷⁰⁾.

En otra serie experimental, Sabin y Warren lograron influir de un modo manifiesto sobre la fase aguda de la enfermedad, en ratones y conejos, empleando la sulfapiridina y el sulfatiazol. Sin embargo, no se logró impedir que la afección se hiciera crónica ^(26, 35, 66).

De los detenidos ensayos experimentales realizados por Knapp ⁽⁷⁰⁾ con varias sulfamidas y asociaciones de ellas, se infiere que los preparados combinados según el principio de la sulfa-adición, por ejemplo el supronal, muestran un claro efecto potenciado.

Biocca en 1943, reveló la actividad de las sulfonas (Promin y Diazona) ⁽⁶⁶⁾. Cross ensayando con estos productos, encuentra que suprimen los síntomas clínicos y hasta evitan su paso al estado crónico.

La marcada actividad de la diamino-primidina (Daraprim), sobre la Toxoplasmosis del ratón, fue comunicada simultáneamente por Eyles y Coleman y por Summer en 1952 ⁽²⁶⁾ y ha sido confirmada por Tervino, Varela y Palencia (1953) y por Beverly y Fry (1957) ⁽¹⁵⁾.

Estudios posteriores de Eyles en 1953, demostraron que la acción del Daraprim es reforzada por la sulfadiazina ⁽⁸²⁾.

En la prueba de la eficacia de los antibióticos, la penicilina, estreptomycin y cloromicetina se han mostrado ineficaces, tanto en la experimentación animal, como en el hombre ⁽⁷⁰⁾. Summers en 1949 encontró que la aureomicina es un agente terapéutico efectivo sobre el Toxoplasma de las ratas infectadas experimentalmente ⁽³⁸⁾.

Posteriormente, Steen en 1950 y Grassi en 1951, demostraron que es superior el efecto, cuando se administra el medicamento por vía parenteral, pero que no tiene ningún efecto sobre los pseudoquistes ⁽³⁵⁾; estos trabajos; así como los de Westphal se basan principalmente en la propiedad del antibiótico de rebajar la titulación del test de Sabin y Feldman, pero hasta el presente no se ha visto mejoría de los síntomas clínicos cardinales ni desvitalización del parásito por efectos del tratamiento.

En Medicina Humana se han publicado numerosas comunicaciones sobre las propiedades curativas de las sulfamidas en las Toxoplasmosis, entre las que figuran la de Robinson (sulfatiazol y emetina), Zuelzer, Freeman y Pryor (sulfadiazina y sulfamerazina), Nelson y Mantz (sulfadiazina, sulfamerazina y sulfatiazol), Kugelmass (sulfapiridina), De Toni (sulfatiazol con antimonio), Jelke (sulfapiridina) y Koch (supronal) ⁽⁷⁰⁾.

El empleo del supronal se ha mostrado eficaz en la Toxoplasmosis en el sentido de detener la marcha de la enfermedad y lograr remisiones tanto en la Toxoplasmosis infantil (Tiling, Koch) como en el adulto (Piekarski, Mohr) ⁽⁷⁶⁾. Este preparado ofrece la ventaja de ser inyectable por vía endovenosa en solución al 20% y determinar con ello una concentración en la sangre particularmente elevada ⁽⁷⁰⁾. En el niño se ha recomendado la dosis de 0.5 gms. por kilo, por día, administrado por largo tiempo. En el adulto, Franck y Horst han utilizado 8 gramos diarios por vía endovenosa durante seis días. Esta alta dosificación presupone una atenta vigilancia de la función renal, en cuanto a eliminación de albúmina y control diario del peso y del nitrógeno residual y ácido úrico en la sangre ⁽⁷⁰⁾.

El régimen de tratamiento usado con el Daraprim se prolonga durante dos o más semanas ⁽¹⁸⁾.

Resumiendo las posibilidades terapéuticas en la Toxoplasmosis, se recomienda el empleo combinado de sulfamidas y Daraprim ⁽¹⁸⁾.

XII.—TOXOPLASMOSIS ANIMAL

La Toxoplasmosis es una zoonosis en que el hombre es solamente uno de sus hospederos vertebrados normales ⁽³⁷⁾.

Since Mello describe el primer caso de Toxoplasmosis canina espontánea en 1910 ⁽⁴⁷⁾. Thalhammer piensa que la Toxoplasmosis

canina, con diarrea, es particularmente importante en la transmisión de la dolencia, debido en tales casos a la presencia de lesiones necróticas en el recto ⁽⁶⁶⁾.

Otten y colaboradores demostraron la importancia de los gatos como transmisores, ya que de 122 gatos de Hamburgo, examinados por el test del colorante, 49 eran positivos; entre estos, en 5 la infección era latente; los demás animales mostraban síntomas tales como paresias, convulsiones y gastritis ⁽⁶⁶⁾. Jones ⁽⁴⁹⁾, con el test del colorante encontró positividad que varía según las áreas, objeto de sus estudios, de 28.6 a 64.2%.

Eyles y col. ⁽³⁰⁾ encontraron alta incidencia de Toxoplasmosis espontánea, tanto en gatos y perros, como en varias especies de animales salvajes, que reaccionaron positivamente, en número elevado, al test del colorante.

Jones ⁽⁵¹⁾ encontró que el pollo es un hospedero natural del Toxoplasma.

La Toxoplasmosis espontánea en los monos fue reportada ocasionalmente. En Sud América ha sido encontrada en los monos marmotas ⁽⁵⁾. Rodaniche ⁽⁷³⁾ refiere un caso de Toxoplasmosis espontánea en un mono carablanca (Cebús capucinus), en Panamá y encontró que la marmota es susceptible de la infección experimental y se le puede producir la enfermedad aguda por diversas vías de entrada ⁽⁷⁴⁾.

En Chile, se ha demostrado la existencia de Toxoplasma gondii en el Octodon de dogus, que es un reservorio natural ⁽²⁰⁾.

Eyles ⁽²⁷⁾ infectó experimentalmente setenta ratas por vía intraperitoneal, treinta de las cuales demostraron infección por desarrollo de anticuerpos; ninguna murió por la enfermedad ni mostró signos de la afección. La constitución genética de las ratas no parece influir en el curso de la Toxoplasmosis experimental ⁽²¹⁾. La multiplicación del Toxoplasma gondii es relativamente constante en los tejidos embrionarios de la rata; dicha multiplicación probablemente se produce por división binaria ⁽¹⁸⁾.

Los cobayos inoculados con una suspensión acuosa de Toxoplasmas muertos desarrollan anticuerpos para el test del colorante ⁽¹⁷⁾.

SEGUNDA PARTE

TOXOPLASMOSIS EN GUATEMALA

I.—TRABAJOS DE GIBSON Y COLEMAN

Hasta el mes de Octubre de 1960, el único trabajo publicado acerca de la Toxoplasmosis en Guatemala, es el de Gibson y Coleman (³⁸), quienes en sueros enviados por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) practicaron dicho estudio en Memphis (Estados Unidos). La técnica usada para las pruebas fue la originalmente descrita por Sabin y Feldman en 1948 para la determinación de los anticuerpos del Toxoplasma.

El primer grupo de sueros procedía de cien indígenas, residentes en la Finca San Luis, del Municipio de Escuintla (Departamento del mismo nombre); esta finca tiene una altitud de mil pies sobre el nivel del mar y el clima es moderadamente cálido. Se trata de una área rural con precarias condiciones de salubridad. El número de muestras fue aproximadamente igual entre hombres y mujeres.

El segundo grupo corresponde a 30 reclutas militares; hombres de 15 a 26 años de edad, la mayoría de raza indígena; en su mayoría originarios de la Zona Central de Guatemala, que tiene una elevación de más de 5,000 pies.

Para mayor información reproducimos el siguiente cuadro:

Edad	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	más de 60	Total
Escuintla, elevación 1,000 pies							
Número de exámenes	11	31	23	15	15	5	100
Número positivos ...	10	26	23	15	15	5	94
Tanto por ciento positivos	90.9	83.9	100	100	100	100	94
Reclutas militares:							
Número de exámenes	13	17					30
Número positivos ...	5	10					15
Tanto por ciento positivos	38.4	58.9					50

En sus comentarios, Gibson y Coleman, señalan que la alta incidencia de positividad que se encuentra en el primer grupo

(94%), está en relación con la transmisión de la enfermedad que es sumamente frecuente en los países tropicales, hecho ya observado por numerosos autores. En cuanto a la diferencia entre el primero y segundo grupos (50%), sugieren, hipotéticamente, que se deba a la diversa altitud entre uno y otro, lo que indicaría asimismo, mayor tendencia de la infección en los lugares de baja altura y clima cálido.

II.—INTRADERMORREACCIONES CON TOXOPLASMINA PRACTICADAS EN PACIENTES CON SIGNOS OCULARES

Desde el mes de Marzo de 1960, en casos referidos por los estimados oftalmólogos, Doctores Wellington Amaya A., Alfonso Ponce A. y Fernando Beltranena, Aguilar (¹), en su Laboratorio Clínico y en la Sección de Parasitología del Instituto de Enfermedades Tropicales "Rodolfo Robles", de la Dirección de Sanidad, ha practicado pruebas intradérmicas con Toxoplasmina (*), obteniendo los siguientes resultados:

Fecha	Paciente	Referido por	Prueba	Resultado	Laboratorio
1960					
4/III	M. E. C. V.	Dr. Amaya	I. D. R. T.	Negativo	P. S. P.
19/IV	O. L. M.	Dr. Amaya	I. D. R. T.	Negativo	L. C. P.
31/V	M. A. S.	Dr. Amaya	I. D. R. T.	Positiva	L. C. P.
6/V	A. H. de L.	Dr. Beltranena	I. D. R. T.	Positiva	P. S. P.
25/VII	E. C.	Dr. Ponce A.	I. D. R. T.	Positiva	L. C. P.

Abreviaturas:

I. D. R. T.—Intra-dermo-reacción con Toxoplasmina 1 × 1,000.

P. S. P.—Parasitología, Sanidad Pública.

L. C. P.—Laboratorio Clínico Privado.

En los casos positivos, el cuadro predominante observado por los oftalmólogos, fue de Coriorretinitis.

(*) La Toxoplasmina fue amablemente enviada por el Prof. Dr. Amador Neghme, de la Cátedra de Parasitología de la Universidad de Chile y por el Dr. J. Gabriel Evans, de la División de Investigación Clínica Internacional, de los Laboratorios "Lilly", Indianapolis.

III.—TRABAJOS PRACTICOS PARA EL PRESENTE ESTUDIO

a) *Material y Métodos.*—Se investigó Toxoplasmosis en pacientes reclusos en los Servicios de Pediatría y de Maternidad del Hospital Roosevelt. Por una parte, se trató de identificar el parásito, para lo cual se practicaron 32 frotos en láminas porta-objetos, coloreadas por el método de Giemsa; 25 corresponden a extensiones de fragmentos de placenta, las cuales se obtuvieron inmediatamente después de efectuado el parto, en pacientes en que había alguna sospecha de anomalía fetal, prematuros, fetos muertos; las otras 7 son muestras de líquido céfalo-raquídeo, de niños con cuadros de meningitis aguda, en los cuales no se había determinado el agente etiológico. En todo este material, no fue posible identificar el *Toxoplasma gondii*.

La otra parte de los trabajos prácticos corresponde a una pequeña encuesta epidemiológica, llevada a cabo con intradermoreacciones con *Toxoplasmina* al $1 \times 1,000$; dichas pruebas se efectuaron en 85 pacientes reclusas en las Salas de Maternidad; 44 en Salas de Pediatría; y, 7 en las Salas de Recién Nacidos; lo que da un total de 136 pruebas intradérmicas efectuadas. El antígeno nos fue amablemente proporcionado por la División de Investigación Clínica Internacional de los Laboratorios "Lilly", Indianapolis.

Las intradermoreacciones se practicaron inyectando 0.1 c. c. de *Toxoplasmina* en el tercio superior del antebrazo y se hicieron lecturas a las 24 y 48 horas. Para la interpretación de los resultados, seguimos la pauta descrita por Jacobs (⁴⁸), quien como ya se anotó en la parte correspondiente al diagnóstico, indica que la reacción positiva + (una cruz), es la que da un eritema de 5 a 7 mms. con o sin induración; una reacción positiva ++ (dos cruces) corresponde a una eritema de 8 a 15 mms., con alguna induración; la reacción positiva +++ (tres cruces) es de un eritema de 15 a 25 mms., con definida induración, pero sin necrosis; una reacción positiva ++++ (cuatro cruces), equivale a gran eritema con induración y evidencia de necrosis.

b) *Resultados obtenidos.*—En los cuadros siguientes resumimos nuestras observaciones:

Intradermoreacciones con Toxoplasmina:

Negativas.	99	73%
Positivas.	37	27%
Total.	136	

<i>Edades</i>	<i>Número de pruebas</i>	<i>Positivas</i>	<i>%</i>
0-5 años.	36	0	0
6-10 „	13	3	20
11-20 „	21	8	38
21-30 „	32	14	40
31-40 „	28	9	32
mayores de 40 años.	6	3	50

Positivas:

++++ (cuatro cruces).	0
+++ (tres cruces).	5
++ (dos cruces).	18
+ (una cruz).	14

En el Servicio de Pediatría:

Negativas.	48	94%
Positivas.	3	6%
Total.	51	

Edades:

0-2 años.	29	Positivas	0	0%
3-7 años.	9	Positivas	1	11%
8-11 años.	13	Positivas	2	15%

En el Servicio de Maternidad:

Negativas.	51	60%
Positivas.	34	40%
<hr/>		
Total.	85	

Madres sin anomalías (en las concepciones):

Positivas.	10	35%
Negativas.	28	65%
<hr/>		
Total.	38	

Madres con anomalías en las concepciones (previas o actuales):

Negativas.	23	49%
Positivas.	24	51%
<hr/>		
Total.	47	

Anomalías en la concepción actual:

Negativas.	5	39%
Positivas.	8	61%
<hr/>		
Total.	13	

Anomalías en las concepciones anteriores:

Negativas.	18	53%
Positivas.	16	47%
<hr/>		
Total.	34	

c) *Comentarios sobre los resultados obtenidos.*—De los 51 niños en los cuales se practicó la intradermorreacción con Toxoplasmina, se encontró positividad en 3, todos mayores de 6 años, de los cuales dos eran niños y la tercera era niña; se encontraban hospitalizados con los diagnósticos de Parasitismo Intestinal, Cerebelitis y Fiebre Reumática.

En los grupos de niños, se encuentra una marcada diferencia entre las diversas edades, la cual es más pronunciada desde el nacimiento hasta los 4 años, en los cuales no se observó ningún caso positivo, dato que concuerda con lo reportado por numerosos autores (12).

La positividad va aumentando con la edad, así entre 6 y 10 años llega progresivamente al 20%. Al pasar de la adolescencia, la positividad se hace bastante pronunciada, encontrándose cifras que oscilan entre 32 y 50%.

En el grupo de mujeres gestantes o en puerperio inmediato, fueron practicadas 85 intradermorreacciones, obteniéndose una respuesta positiva en 34, lo que representa un 40%. Un dato a considerar es el hecho de la mayor positividad en las madres que presentan o han presentado anomalías de la concepción (51%), en relación con las que no presentan dicho antecedente (35%), dato que vendría a señalar la importancia que tiene la Toxoplasmosis como productora de anomalías de la gestación, tales como abortos, muerte fetal in-útero, etc., como ha sido ya señalado (62-85).

En los cinco casos que presentaron una reacción de +++ (tres cruces), había anomalías de la concepción, en 3 de ellas estaba representada por un aborto anterior, en otra por dos óbitos fetales anteparto de etiología no determinada; en estos cuatro casos el producto de la concepción actual había sido normal; en tanto que en el caso restante, la paciente había dado a luz un niño que pesó una libra, once onzas. En los cuatro primeros casos puede suponerse que las pacientes hayan presentado en alguna época la afección y que ésta podría ser la causante de la anomalía que tuvieron en dicha gestación, y asimismo, que habiendo pasado la enfermedad a su fase crónica, ya no provocaría ninguna alteración sobre los fetos actuales; en tanto que en el quinto caso, bien podría tratarse de un estado de parasitemia que hubiera llevado al resultado actual; sin embargo, estas consideraciones no pueden pasar del campo de las hipótesis, ya que el valor de la intradermorreacción con Toxoplasmina es únicamente de sospecha y esencialmente epidemiológico.

IV.—PRIMEROS CASOS DE TOXOPLASMOSIS HUMANA COMPROBADOS ANATOMOPATOLOGICAMENTE EN GUATEMALA

Durante la elaboración del presente trabajo de tesis, Tejada y Restrepo (⁸³) tuvieron oportunidad de diagnosticar dos casos de Toxoplasmosis, los cuales serán publicados posteriormente.

“Ambos casos corresponden a niños nacidos en el Hospital Roosevelt. Uno de ellos de 2 meses 8 días y el otro de 3 meses 9 días cuando fallecieron. Los dos casos presentaron convulsiones tónico-clónicas, contracturas en los miembros y opistotonos.”

“Los exámenes de líquido céfalo-raquídeo fueron negativos para bacterias a pesar de observarse una franca reacción inflamatoria. Desgraciadamente no se hicieron cultivos.”

“En la autopsia, en ambos niños se observó una encefalitis cerebral y al examen histológico se encontró una reacción inflamatoria pleomórfica, con presencia de calcificaciones difusas y la de quistes, en los cuales se identificaron Toxoplasmas, utilizando coloraciones especiales.”

CONCLUSIONES

- 1ª—La Toxoplasmosis es una enfermedad cosmopolita, producida por el *Toxoplasma gondii*, que ataca espontáneamente al hombre y al resto de los vertebrados.
- 2ª—El único mecanismo de transmisión que se ha comprobado es el de la forma congénita, siendo desconocidas las vías de contagio en la forma adquirida.
- 3ª—El cuadro clínico es sumamente proteíforme, encontrándose desde las formas generalizadas rápidamente mortales, hasta los casos asintomáticos.
- 4ª—El diagnóstico clínico de la Toxoplasmosis es difícil, el de probabilidad se efectúa con la investigación de anticuerpos y el de certeza se establece al comprobar la presencia del parásito.
- 5ª—El tratamiento de la Toxoplasmosis se encuentra aún en fase experimental, queda por encontrar la terapéutica específica.
- 6ª—El primer estudio publicado acerca de la Toxoplasmosis en Guatemala, es el de Gibson y Coleman, en Mayo de 1958, quienes practicaron el test del colorante en sueros de indígenas, obteniendo 94 y 50% de positividad.
- 7ª—En pacientes con lesiones oculares (coriorretinitis), referidos por Amaya, Beltranena y Ponce A., Aguilar practicó intradermorreacciones con Toxoplasmina, en Mayo y Julio de 1960, con 60% de resultados francamente positivos.

8ª—Los primeros casos comprobados anatomopatológicamente de Toxoplasmosis Humana en Guatemala, fueron observados por Tejada y Restrepo, en Septiembre del presente año.

9ª—En la encuesta practicada con intradermorreacciones con Toxoplasmina, se encontró una positividad del 27%; en los niños la positividad fue del 6%, en tanto que en gestantes los resultados positivos fueron del 40%. Hay mayor respuesta positiva en las gestantes que han tenido complicaciones de la concepción (51%), que en los casos sin ninguna complicación (35%).

10ª—La incidencia elevada a la Intradermorreacción con Toxoplasmina, así como los datos obtenidos con el test del colorante, hacen sospechar que la Toxoplasmosis sea una enfermedad frecuente en Guatemala.

JOSÉ FRANCISCO AGUILAR LEÓN.

Vº Bº,

DR. J. ROMEO DE LEÓN.

Imprímase,

DR. ERNESTO ALARCÓN B.,

Decano.

BIBLIOGRAFÍA

1.—*Aguilar y Col.*—Comunicación Personal.

1-b.—*Ariztía, A. y Col.*—1955. Toxoplasmosis connatal activa en un recién nacido con demostración del parásito durante la vida del paciente (Primer caso en Chile). Boletín Chileno de Parasitología 2:33-36.

2.—*Ash, J. and Spitz, S.*—1945. Pathology of Tropical Diseases. And Atlas. 196-197.

3.—*Belding, D.*—1958. Basic Clinical Parasitology. 78-87.

4.—*Beltrán, E.*—1948. Los Protozoarios parásitos del Hombre, 176-178.

5.—*Benirschke, K. and Richart, R.*—1960. Spontaneous acute Toxoplasmosis in marmoset monkey. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 3:269-273.

6.—*Biagi, F. y Alemany, J.*—1957. Intradermo-Reacciones con Toxoplasmina en Ixtalapa, D. F., México. Boletín Médico del Hospital Infantil. XIV:125-128.

7.—*Biagi, F.*—1952. Nota sobre algunas Toxoplasmino-reacciones en leprosos. Revista Medicina. 653:2-4.

8.—*Brumpt, E. et Neveu-Lemaire.*—1951. Travaux Pratiques de Parasitologie. 224.

9.—*Brumpt, E.*—1949. Précis de Parasitologie. 542-548.

- 10.—*Campbell, H.*—1953. Toxoplasma-like protozoa in chorioretinitis in adults. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 3:417-419.
- 11.—*Cardelle, G.*—1958. Toxoplasmosis. Resultados de la Intradermorreacción a la Toxoplasmina en la población sana de La Habana. *Revista Cubana de Laboratorio Clínico.* 4:97-101.
- 12.—*Cardelle, G. y Col.*—1959. Toxoplasmosis. Resultado de la Intradermorreacción a la Toxoplasmina en Diversos Estados Patológicos y comparación con el Dye-Test. *Revista Cubana de Laboratorio Clínico.* 1:14-21.
- 13.—*Cecil, R. and Loeb, R.*—1955. *A Textbook of Medicine.* 416-417.
- 14.—*Céspedes, R. y Morera, P.*—1955. Toxoplasmosis. Estudio Clínico Patológico de los dos primeros casos reportados en Costa Rica. *Revista de Biología Tropical,* 3:1-30.
- 14-b.—*Céspedes, R. y Morera, P.*—1955. Toxoplasmosis humana generalizada. *Revista de Biología Tropical,* 3(2) 183-202.
- 15.—*Cook, M.*—1958. In vitro investigation on the Action of Pyrimethamine against. *J. Parasitol.* 3:280-288.
- 16.—*Cook, M.*—1958. The development of a pyrimethamine-resistant line of Toxoplasma under in vitro conditions. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 4:400-402.
- 17.—*Cutchins, E. and Warren, J.*—1956. Immunity patterns in the guinea pig following Toxoplasma infection and vaccination with killed Toxoplasma. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 2:197-209.
- 18.—*Chernin, E. and Weller, T.*—1957. Further Observations on the Growth of Toxoplasma gondii in Roller Tube Cultures of Mouse and Primate Tissues. *J. Parasitol.* 1:33-39.

- 19.—*Christen, R. y Col.*—1951. Primer caso confirmado de Toxoplasmosis Humana en Chile. Comunicación preliminar. *Revista Médica de Chile.* 11:714-716.
- 20.—*Christen, R. y Thiermann, E.*—1954. Investigación de Toxoplasmosis en animales autóctonos chilenos. *Boletín de Informaciones Parasitarias Chilenas.* 4:75-77.
- 21.—*Christen, R. y Thiermann, E.*—1954. Influencia de la constitución genética en la susceptibilidad del ratón frente a la infección por Toxoplasma gondii. *Boletín de Informaciones Parasitarias Chilenas.* 4:79-81.
- 22.—*Davey, T.*—1958. *A. Guide to Human Parasitology for medical practitioners.* 90.
- 23.—*Editorial.*—1959. *Boletín Chileno de Parasitología.* 1:1.
- 24.—*Etcheverry, R. y Col.*—1956. Toxoplasmosis adquirida. Forma ganglionar. *Boletín Chileno de Parasitología.* 2:22-27.
- 25.—*Etcheverry, R. y Col.*—1958. Tercer caso de Toxoplasmosis ganglionar comprobado en Chile. *Boletín Chileno de Parasitología.* 2:32-35.
- 26.—*Eyles, D.*—1953. The present status of the chemotherapy of Toxoplasmosis. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 3:429-444.
- 27.—*Eyles, D.*—1954. Serologic Response of White Rats to Toxoplasma Infection. *J. Parasitol.* 1:77-83.
- 28.—*Eyles, D. and Coleman, N.*—1956. Relationship of Size of Inoculum to Time to Death in Mice Infected with Toxoplasma gondii. *J. Parasitol.* 3:272-276.
- 29.—*Eyles, D. and Col.*—1956. Preservation of Toxoplasma gondii by Freezing. *J. Parasitol.* 4:408-413.
- 30.—*Eyles, D. and Col.*—1959. The prevalence of Toxoplasmosis in wild and domesticated animals of the Memphis region. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 4:505-510.

- 31.—*Eyles, D. and Coleman, N.*—1960. The effect of metabolites on the antitoxoplasmic action of pyrimethamine and sulfadiazine. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 3:277-283.
- 32.—*Fanconi, A. y Wallgren, A.*—1950. Tratado de Pediatría. 461-462.
- 33.—*Faust, E. and Russell, P.*—1957. Clinical Parasitology. 302-307.
- 34.—*Feldman, H.*—1953. The clinical manifestations and laboratory diagnosis of Toxoplasmosis. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 3:420-428.
- 35.—*Frenkel, J.*—1953. Host, strain and treatment variation as factors in the pathogenesis of Toxoplasmosis. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 3:390-415.
- 35-b.—*Frenkel, J. and Friedlander, S.*—1951. Toxoplasmosis. Public Health Service Publication Número 141.
- 36.—*Gibson, C. and Col.*—1956. Serological response of a rural Negro population to the Sabin-Feldman cytoplasm modifying test for Toxoplasmosis. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 5:772-783.
- 37.—*Gibson, C. and Eyles, D.*—1957. Toxoplasma infections in animals associated with a case of human congenital Toxoplasmosis. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 6:990-1000.
- 38.—*Gibson, C. and Coleman, N.*—1958. The prevalence of Toxoplasma antibodies in Guatemala and Costa Rica. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 3:334-338.
- 39.—*Giroud, P. et Gaillard, J.*—1951. Constatations morphologiques et anatomiques dans la Toxoplasmose pulmonaire expérimentale du lapin. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique. 11-12:730-734.
- 40.—*Goldman, M. and Col.*—1958. Reproduction of Toxoplasma gondii by internal budding. *J. Parasitol.* 2:161-171.
- 41.—*González, H. y Floriani, C.*—1955. Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. 701-702.
- 42.—*Gustafson, P., Agar, H. and Cramer, D.*—1954. An electron microscope study of Toxoplasma. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 6:1008-1021.
- 43.—*Gutiérrez, E., Manzano, J. y Biagi, F.*—1954. Encuesta sobre Toxoplasmosis en un grupo de débiles mentales. *Rev. Inst. Sal. y Enf. Trop.* 4:197-200.
- 44.—*Jacobs, L.*—1953. The biology of Toxoplasma. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 3:365-389.
- 45.—*Jacobs, L. and Melton, M.*—1954. Modifications in virulence of a strain of Toxoplasma gondii by passage in various hosts. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 3:447-457.
- 46.—*Jacobs, L. and Col.*—1954. The production of experimental ocular Toxoplasmosis in rabbits. *Acta XVII Conc. Ophth.* 1946-1953.
- 47.—*Jacobs, L., Melton, M. and Cook, K.*—1955. Observations on Toxoplasmosis in dogs. *J. Parasitol.* 4:353-361.
- 48.—*Jacobs, L. and Col.*—1956. A comparison of the Toxoplasmin skin tests, the Sabin-Feldman Dye Tests, and the complement fixation tests for Toxoplasmosis in various forms of uveitis. *Bul. Johns Hopkins Hosp.* 1:1-15.
- 49.—*Jones, F., Eyles, D. and Gibson, C.*—1957. The prevalence of Toxoplasmosis in the domestic cat. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 5:820-826.
- 50.—*Jones, F. and Col.*—1958. A comparison of methods for the isolation of Toxoplasma from suspected hosts. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 5:531-535.
- 51.—*Jones, F. and Col.*—1959. Experimental Toxoplasmosis in chickens. *J. Parasitol.* 1:31-37.

- 52.—*Kouri, P.*—1958. Toxoplasmosis. Rev. Cubana de Laboratorio Clínico. 1:1.
- 53.—*Lavier, G.*—1945. La Toxoplasmose. Imprimé avec le périodique La Presse Médicale. Extrait N° 9:107.
- 54.—*Mackie, T., Hunter, G. and Worth, C.*—1954. A Manual of Tropical Medicine. 325-327.
- 55.—*Mackinsson, J. y Col.*—1950. Parasitology. Latin American Contribution to Scientific Progress. 91-92.
- 56.—*Manson, P.*—1945. Manson's Tropical Diseases. 863-864.
- 57.—*Martínez, M.*—1953. Manual de Parasitología Médica. 150-151.
- 58.—*May, M.*—1955. Manual de las Enfermedades de los ojos. 207.
- 59.—*Moore, A.*—1950. Anatomía Patológica. 471-472.
- 60.—*Muñoz-Rivas.*—1959. Toxoplasmosis en Colombia. Revista Inst. Sal. y Enf. Trop. 4:351-355.
- 61.—*Naquira, F. y Neghme, A.*—1954. Toxoplasmosis en Chile. Demostración Parasitológica del primer caso de Toxoplasmosis Connatal Rev. Chilena de Pediatría. 11-12:510-515.
- 62.—*Naquira, F., Neghme, A. y Thiermann, E.*—1955. Toxoplasmosis Humana. Boletín Chileno de Parasitología. 1:11-15.
- 63.—*Neveu-Lemaire, M.*—1943. Traité de Protozoologie Médicale et Vétérinaire. 673-675.
- 64.—*Neghme, A. y Col.*—1952. Toxoplasmosis Humana en Chile. Bol. de Inf. Parasitarias Chilenas. 1:6-8.
- 65.—*Oficina Sanitaria Panamericana.*—1945. Boletín. Sección de Consultas. 263.

- 66.—*Pessoa, S.*—1958. Parasitología Médica. 386-397.
- 67.—*Pigeaud, M., Garin, J. et Lambert, R.*—1953. Toxoplasmose humaine enquête épidémiologique dans une maternité Lyonnaise utilisation du test intradermique a la Toxoplasmine. Bul. de la Société de Pathologie Exotique. 4:498-500.
- 68.—*Pullen, R.*—1951. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Transmisibles. 505-506.
- 69.—*Rausohoff, J., Shunan, K. and Fishman, R.*—1960. Hydrocephalus. The Journal of Pediatrics. 3:399-411.
- 70.—*Revista de Información Terapéutica.*—1956. Acerca de la epidemiología, etiología y clínica de la Toxoplasmosis. 2:40-48.
- 71.—*Ribbert H. y Hamperl, H.*—1953. Tratado de Patología General y Anatomía Patológica. 35.
- 72.—*Roch, E.*—1958. Métodos y Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la Toxoplasmosis. Pub. del Inst. de Sal. y Enf. Trop. 1-7.
- 73.—*Rodaniche, E. de.*—1954. Espontaneous Toxoplasmosis in the whiteface monkey *Cebus Capucinus*, in Panamá. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 3:1023-1025.
- 74.—*Rodaniche, E. de.*—1954. Susceptibility of the marmoset, *Marikina geoffroyi*, and the night monkey, *Artus zonalis*, to experimental infection with *Toxoplasma*. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 3:1026-1032.
- 75.—*Rubin, M.*—1958. Studies on Toxoplasmosis. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 4:358-364.
- 76.—*Sala, J.*—1955. Tratado de las Enfermedades Infecciosas en la Infancia. 1295-1334.

- 77.—*Sawitz, W.*—1956. Medical Parasitology. 69-71.
- 78.—*Schoffer, A.*—1960. Diseases of the newborn. 673-675.
- 79.—*Schmidtke, L.*—1956. Zur übertragung der Toxoplasmose durch verfütterung von parasitenhaltigem gewebe. Tropenmedizin und Parasitologie. 1:71-86.
- 80.—*Schmidtke, L. und Möbest, H.*—1960. Beitrag zur serologischen Diagnostik der Toxoplasmose. Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene 179:141-147.
- 81.—*Strong, R.*—1944. Diagnosis, prevention and treatment of Tropical Diseases. 1130-1132.
- 82.—*Summers, W.*—1953. The chemotherapeutic efficacy of 2, 4-diamino-5-p-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine (Daraprim) in experimental Toxoplasmosis. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 1037-1044.
- 83.—*Tejada, C. y Restrepo, C.*—1960. Informe de los 2 primeros casos de Toxoplasmosis Humana diagnosticados en Guatemala. Trabajo a publicarse en la Rev. del Colegio Médico de Guatemala.
- 84.—*Thalhammer, O.*—1955. Toxoplasmosis adquirida. Traducido por Thiermann, E. de Wiener Zeitschrift Inn. Med. 1:1-29.
- 85.—*Thalhammer, O.*—1959. El diagnóstico de la Toxoplasmosis. Bol. Chileno de Parasitología. 1:22-24.
- 86.—*Thiermann, E.*—1951. La reacción de Sabin y Feldman en el diagnóstico de la Toxoplasmosis. Bol. Inf. Parasitarias Chilenas. 4:54-55.
- 87.—*Thiermann, E. y Naquira, F.*—1958. Contribución al estudio serológico de la Toxoplasmosis. I. Reacciones de Sabin-Feldman y fijación del complemento para la Toxoplasmosis en muestras de sangre de adultos aparentemente sanos. Bol. Chileno de Parasitología, 2:26-29.
- 88.—*Thiermann, E., Naquira, F. y Niedmann, G.*—1958. Contribución al estudio serológico de la Toxoplasmosis. II. Reacciones de Sabin-Feldman y de fijación del complemento para la Toxoplasmosis en muestras de sangre provenientes de adultos con Sífilis comprobada. Bol. Chil. de Par. 3:50-52.
- 89.—*Varela, G. y Col.*—1959. Toxoplasmosis. Los anticuerpos de Toxoplasma en la población sana infantil de La Habana. Rev. Cubana de Lab. Clínico. 2:43-44.
- 90.—*Varela, G., Roch, E. y Curbelo, A.*—1959. Exploración serológica de Toxoplasmosis. Estudio de 6,569 sueros sanguíneos. Rev. Inst. Salub. Enferm. Trop. (México). 3:259-263.
- 91.—*Varela, G. y Col.*—1958. Los anticuerpos de Toxoplasma en la población sana adulta de La Habana. Revista Cubana de Lab. Clínico. 4:95-97.
- 92.—*Vanni, V.*—1952. Manual Práctico de Parasitología Médica. 172-173.
- 93.—*Weinman, D.*—1954. Toxoplasmosis. Revista Cubana de Lab. Clínico. 2:47-64.