

TOXOPLASMOSIS HUMANA*

1. DESCRIPCION

La toxoplasmosis es una enfermedad parasitaria del hombre y de los animales, antropozoonosis, ampliamente difundida en todo el mundo.

Conocida inicialmente en su forma congénita, con frecuencia muy graves, existen también formas adquiridas, pocas veces mortales, en el adulto e infecciones inaparentes, de extraordinaria frecuencia. Es determinada por el *Toxoplasma gondii*.

Este agente causal, aunque quizá lo observara antes *Laveran*,¹ fue descubierto simultánea e independientemente en 1908 por el gran investigador francés *Charles Nicolle* y su auxiliar *L. Manceaux*,² en el bazo e hígado de un roedor, en el Instituto Pasteur de Túnez y por el también notable investigador de nacionalidad italiana *A. Splendore*,³ en el cerebro de un conejo, con enfermedad parecida al *Kala.-azar*, en su laboratorio de Sao Paulo, Brasil.

Posteriormente se ha encontrado el toxoplasma en más de cien especies animales, que se considero al principio como especies diferentes del parásito, pero hoy existe acuerdo en que solo hay una y un único serotipo.^{1*}

Es posible que el primer hallazgo de toxoplasma en el hombre lo realizara *Castellani* (1913),⁵ famoso científico italiano, en la pulpa esplénica y médula ósea de un adolescente con cuadro séptico, en Sri Lanka, pero no es hasta 1923 que se toma plena conciencia

* Trabajo escrito por encargo del Doctor en Ciencias *Federico Sotolongo Guerra*, Profesor de Mérito del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Entregado el 14 de junio de 1982.

de la existencia de la toxoplasmosis humana al observar el gran oftalmólogo checo J. *Jankú*⁶ quistes parecidos a los del toxoplasma, en la retina de un niño con microftalmos izquierdo, coriorretinitis bilateral e hidrocéfalo interno y comprobar más tarde *Levaditti*⁸ con el material procedente de esa investigación que eran verdaderos toxoplasmas. Pero continuó reinando cierto grado de confusión hasta 1939, en que

Wolf, Cowen y Paige⁹ lograron aislar una cepa de toxoplasma en un niño de 31 días de nacido afecto de meningoencefalitis congénita. Esta cepa extraordinariamente virulenta apareció con todas sus características biológicas y asoció definitivamente ese cuadro al *Toxoplasma. Gondii*. Ese mismo año Albert Sabin,¹⁰ de Cincinnati, estableció una metodología para la comprobación parasicológica de la enfermedad y desde entonces la comunicación de casos humanos, con expresión clínica, ha seguido con frecuencia creciente hasta la actualidad.

Muchos han sido los autores que han contribuido al mejor conocimiento del parásito y a la respuesta que el mismo produce en los que sufren esta afección. Así *Sabin y Olitsky* (1937),¹¹ demostraron su inoculabilidad a los animales de laboratorio y describieron los anticuerpos protectores; *Nicolau y Ravelo* (1937)¹² descubrieron los anticuerpos fijadores del complemento; *Sabin y Feldman* (1948)¹³ aportaron la prueba de la inhibición de la tinción o *dye-test*; *Frenkel* (1948)¹⁴ demostró que la inyección intradérmica de toxoplasmina dando una respuesta tipo tuberculínea en los sujetos infectados tiene un valor diagnóstico apreciable y no menos importantes serán los aportes en 1957 de *Goldman*¹⁵ con la prueba de fluorescencia indirecta y de *Jacobs y Lunde*¹⁶ con la de hemaglutinación.

A partir de los estudios de *Hutchinson* (1965)¹⁷ y otros investigadores, se ha hecho mucha luz sobre aspectos tan desconocidos como el ciclo biológico y las vías de transmisión de esta parásito.

El *Toxoplasma gondii* recibió este nombre por sus descubridores en razón a su forma arqueada ("toxos" en griego significa arco y "plasma" formación) y al ani-

mal donde fue encontrado, un roedor autóctono de Túñez clasificado como *Ctenodactyllus gondii* (Pallas, 1778) y conocido por "gondii" o "gundii".¹⁸

Su clasificación, debido a los muchos conocimientos que se han aportado en los últimos tiempos sobre su biología, es motivo de discusión en estos momentos, aunque parece haber razones suficientes para situarlo dentro de los esperozoarios, en el grupo de los coccidiomorfos, y a pesar de que para *Frenkel y colaboradores* no es más que una coccidia, la coccidia del gato, la clasificación actual lo sitúa dentro del *phylum Protozoa*, clase *Sporozoa*., subclase *Toxoplasmida*, familia *Toxoplasma*, género *Toxoplcuma* y especie *gondii*.^{19 20}

El toxoplasma es parásito intracelular y ofrece en el hombre dos formas evolutivas: proliferativa y quística.

Las formas proliferativas, si se observan libres son alargadas y algo incurvadas, de 2 a 4 mieras de ancho por 5 a 7 mieras de largo, con un extremo más afilado y birrefringentes. Cuando parasitan las células son más cortas y a veces desplazan su núcleo por agruparse varias de ellas. Se tiñen por el colorante Giemsa o similares, y el citoplasma se ve azul y el núcleo en rojo. Las tinciones con sales de plata y sobre todo el microscopio electrónico, han permitido conocer su compleja estructura. Consta de membrana densa, núcleo vesiculoso con nucléolo ostensible y citoplasma granuloso. Este contiene retículo endoplásmico, aparato de Golgi, mitocondrias y el llamado conoide de Guftanson, descrito por primera vez por *Guimaraes* en Brasil (1943) bajo el nombre de "trombícula" y designado más tarde con el nombre de *filopodium* por *Westphal* en 1954.^{19 20}

Mediante este aparato locomotor o conoide, que es lo más característico de este protozoo, el toxoplasma realiza movimientos de torsión y contracción que lo desplazan lateralmente. También por dicho aparato puede realizar movimientos de taladro, que lo ayudan a perforar las membranas celulares y alojarse en la intimidad de las mismas. Estudios de microscopia electrónica realizados por *Braunsteiner* en 1957, demostra-

ron que este aparato se prolonga en el interior del citoplasma del parásito con otras estructuras en forma de bastos y agrupadas de manera especial que reciben el nombre de toxonemas.^{19 20}

Los quistes son formas de resistencia de unas 40 a 120 mieras. Cada quiste contiene algunos miles de toxoplasmas suspendidos en un líquido homogéneo y una membrana consistente, producida, al menos en su mayor parte, por los propios parásitos.²¹

Sé estimaba que la reproducción tenía lugar por partición simple o por endodigonia, pero tras los estudios de *Hatchinson y colaboradores*,²² hay que aceptar la esquizogonia y el ciclo sexuado esporogónico al menos en el gato. De acuerdo con este criterio los toxoplasmas ingeridos penetran en las células epiteliales del intestino delgado. Hay de inicio esquizogonia o sea el núcleo se divide, cada núcleo secundario se rodea de protoplasma y forman los merozoitos. Estos al separarse infectan otras células epiteliales. Esta reproducción puede repetirse muchas veces y es la que ocurre en todos los hospederos intermediarios incluido el hombre. En el gato y otros miembros de la familia Felidae, sus hospederos definitivos, además de la esquizogonia ocurre el ciclo sexuado o esporogónico. En ellos los esquizontes evolucionan hacia las formas de gametos, macrogameto y microgameto, los que al conjugarse dan lugar a un oocisto que es la forma de resistencia, infectante o de contaminación. El oocisto es eliminado con las materias fecales y la esporogonia se produce en el medio exterior sobre el suelo húmedo y en presencia de aire, 1 a 4 días antes de que las heces fecales se hagan infestantes. Cada oocisto se divide en dos esporocistos y estos a su vez contienen cada uno cuatro esporozoitos. Si esos esporocistos son ingeridos por un hospedero intermediario, los esporozoitos se transforman en merozoitos (trofozoitos) susceptibles de multiplicación asexual, y de supervivencia enquistados en los tejidos de este hospedero intermediario donde ellos esperan ser de nuevo ingeridos por un gato.²⁰

Su cultivo requiere medios celulares y siembras repetidas si se desea abundante cantidad de toxoplasmas.

Para la inoculación experimental se emplea el ratón blanco por ser el más receptivo, ya que carece de "activador" o factor defensivo inespecífico. Se utiliza la vía intraperitoneal y el animal muere en tres y siete días después con ascitis e infección generalizada.

Se ha realizado el aislamiento y caracterización del ADN y del ARN, así como también de una enzima producida por el parásito que facilita su penetración en la célula. El toxoplasma induce la producción de interferón en ratones.²¹

2. MAGNITUD DE LA TOXOPLASMOSIS EN EL MUNDO Y EN CUBA

La toxoplasmosis es un problema médico actual de cuya magnitud puede dar una idea la bibliografía sobre el tema y baste decir que Jiray *Kosojed* en 1970 al analizar exhaustivamente la publicada hasta 1967, recogieron en su obra de dos volúmenes, *Toxoplasmosis. 1908-1967*, ocho mil trabajos de todo el mundo. La infección y la enfermedad por este parásito han sido informadas en todas partes del planeta y *G. Piekarski*²² calcula que del 30 al 50 % de la población mundial se encuentra infectada por él.

Este porcentaje de infección varía considerablemente de un lugar a otro y es mínima e inexistente en núcleos de población con pocas comunicaciones en el resto del mundo. Así tenemos que *Feldman*²³ en 1959 halló el 0 % entre los esquimales, el 4 % entre los indios navajos del norte de los EE.UU. y el 11 % en Islandia. *Morales, Thiermann y colaboradores*²⁴ en estudio de sueros de habitantes de la isla de Pascua (1961), cuyos antecedentes clínicos y epidemiológicos ignoraban (estudio a ciegas) hallaron el 23,7 % de positividad.

En países desarrollados de Europa los porcentajes son mucho mayores, uno de los más altos ha sido informado en Francia, concretamente en París, donde según *Desmots*²⁵ el 80 % de la población adulta ofrece pruebas del colorante positivas. *Cock y Jirovech*²³ en 1960 en personas de más de 50 años en Checoslovaquia encontraron el 71 % y *Talhammer*²³ en Austria, en 1973, el

73,6 % de reactivos. Aun dentro de un mismo país las variaciones son notables. En población sana de todas partes de España, *Mestre Epiñach*²⁶ encontró en 1963 el 56 % de reactivos, mientras que *Soler Durall* y *Vilardell Viñas*,²⁷ en Barcelona obtuvieron el 27,6 % y *GOMEZ Luz*²⁸ en Zaragoza el 52 %. En Gran Bretaña,

y *Ruoss y Buorne*²⁹ detectaron también las siguientes diferencias: en Inglaterra el 25 % de reactivos, mientras que en Gales el 37 %, en Escocia el 38 % y en Irlanda del Norte el 62 %.

*Pedro-Pons y colaboradores*²³ afirman que en el momento del nacimiento la mayoría de los niños poseen anticuerpos transmitidos de la madre, pero entre los 6 y 12 meses de edad casi todos carecen de ellos. A partir de este momento comienza a aumentar la proporción de personal infectadas, así en el grupo de 1 a 5 años de edad, la reactividad demostrable por la prueba intradérmica se observa en menos del 10 % de los examinados, entre los 16 y 30 años el 25 % aproximadamente y entre los 76 a 80 el 50 % de los individuos. Con la prueba del colorante la proporción de resultados positivos suele ser ligeramente superior. *Cordero del Campillo*²² en 1973 en su exhaustiva revisión del tema en lo referente a la epidemiología, afirma como conclusión sobre este aspecto que hasta los cinco años son escasos los individuos reaccionantes por infección posnatal. Desde los 5 a 15, comienza a elevarse la gráfica de positividades, para alcanzar entre los 15 a 23 años una tendencia creciente, que llega al máximo según las zonas estudiadas, entre los 20, 30 y 50 años y al nivel de esta última edad se mantiene estacionaria la curva o tiende a descender.

*Cordero del Campillo*²² afirma también que no hay pruebas concluyentes de que el sexo tenga alguna influencia, a pesar de que sí hay trabajos que dan cuenta de hallazgos superiores en hombres o mujeres y cita a *Beverly* (1970) que encontró mayores índices en mujeres y a *Ludlum* (1966) y a *Jirovech* (1966) que observaron más casos en hombres y agrega que analizando las contradicciones, puede llegarse a la conclusión de que no hay diferencias entre los sexos más que las derivadas

de las mayores oportunidades que uno y otros pueden tener para contaminarse.

Sanz-Martin (1972)²¹ afirma que cuanto mayor es el contacto del hombre con los animales más posibilidades hay de que adquiera la infección, ya que sus excretas o saliva pueden contener toxoplasmas. *Schnurrenberger y Colaboradores* (1964)³⁰ obtuvieron con la prueba de toxoplasmina un porcentaje de positividad menor en estudiantes de medicina que en los de veterinaria. *Price* (1969) halló el medio urbano estudiado por él con igual prueba una relación estadística significativa entre la incidencia de toxoplasmosis y la posesión de perro o gato. *Pedro-Pons y colaboradores* (1968)²³ concluyen que los resultados son positivos con mayor frecuencia y con títulos más elevados si se examinan individuos que tienen contacto íntimo con animales (veterinarios, trabajadores de mataderos u otros) y en especial entre los que manipulan conejos y sus pieles.

En Cuba *Delgado Garcia*³² al revisar la bibliografía nacional sobre encuestas en busca de reactores a la toxoplasmina en población sana de las actuales provincias de Ciudad de La Habana encontró que de 1 000 personas investigadas 334 eran reactores para un 33,4 %. De estas, en 533 adultos que se estudiaron sin tomar en cuenta posibilidades de contaminación se encontraron 156 reactores para un 29,3 %, mientras que en 385 con posibilidades de haberse infectado aparecieron 171 para un 44 %. En 434 investigaciones por el *dyetest* 135 fueron positivos para un 31,1 %.

En menos personas estudiadas procedentes de esas mismas provincias *Cardelle y colaboradores*,³³ *Delgado Garcia*³⁴ y *colaboradores*³⁵ comprobaron que la reactividad a la toxoplasmina aumenta con la edad. *Delgado Garcia*³⁴ y *García Landa*³⁶ no encontraron diferencias significativas entre los porcentajes de reactores según el sexo y estos mismos autores³⁷ probaron en nuestro medio la gran importancia del contacto con animales en la transmisión de la infección al encontrar en 105 trabajadores del Jardín Zoológico de La Habana un 77,1 % de reactores mientras que en igual número de personas que no trabajaban con animales ni los poseían sólo hallaron un 20,0 %.

3. EVOLUCION HISTORICA EN CUBA

Cinco años después de ser descubierto el *Toxoplasma* por un veterinario cubano, el doctor *Jorge Campusano y Rabell* (1913),³⁸ en La Habana, identifico el parásito en preparaciones microscópicas hechas en frotis del hígado y bazo de un perro que había presentado un cuadro febril. Esta hallazgo fue totalmente olvidado y su publicación encontrada recientemente.

En nuestro país la toxoplasmosis era conocida por medio de la literatura médica extranjera por pediatras, obstetras y oftalmólogos al mismo ritmo o quizás mayor que en el resto de la América Latina y con relativa frecuencia anotaban en el trabajo diario casos que consideraban clínicamente típicos de esta enfermedad.³⁹

Pero no es hasta 1947 que el doctor *Gustavo Gardelle*⁴⁰ hace formalmente en Cuba, el primer diagnóstico clínico de toxoplasmosis en una niña de tres meses de edad que presentaba macrocefalia, nistagmus y coriorretinitis toxoplásmica. Por no existir entonces en nuestras medias condiciones adecuadas para el diagnóstico de laboratorio, fueron enviadas al doctor *Abner Wolf*, de New York, muestras de sangre y de líquido cefalorraquídeo, que lastimosamente se extraviaron en la aduana y al fracasar también las inoculaciones que aquí habían realizado en ratones y curíeles, se perdió la oportunidad de su comprobación por el laboratorio.

Al año siguiente se trae a Cuba la primera cepa de toxoplasma con el fin de preparar toxoplasmina, recién descubierta por *Frenkel*. Pero todo fracasa por falta de recursos económicos.²

En 1953 la Cátedra de Bacteriología de la Universidad de La Habana invita al profesor *David Weinman*, destacado investigador de la Universidad de Yale, el cual brinda una documentada conferencia⁴¹ y establece importante intercambio con los investigadores cubanos de la época, lo cual unido al apoyo brindado por el doctor *Gerardo Varela*, de México, les permite realizar trabajos de serología por su propia cuenta.

En 1955 se lleva a cabo el primer diagnóstico clínico con comprobación, por el método del *dye-test* en un niño con coriorretinitis, cuya prueba se había realizado en los Estados Unidos⁴⁰ y al siguiente año se

aísla por primera vez en nuestro medio el toxoplasma, de un niño con toxoplasmosis congénita, por lo que se pudieron realizar con dicha cepa experiencias de laboratorio.

A partir de 1959 se intensifican estos estudios en el Instituto de Medicina Tropical, con sede entonces en el Hospital Docente "General Calixto García", donde se llega a preparar toxoplasmina para reacción intradérmica y se mantiene también una consulta de toxoplasmosis y en el Instituto de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana donde se mantuvieron cepas de toxoplasmas, se preparó toxoplasmina y se montaron en diferentes épocas las técnicas del *dye.-test*, inmunofluorescencia indirecta y fijación del complemento.

En estos momentos el Departamento de Parasitología del Hospital Docente "General Calixto García" mantiene una consulta de toxoplasmosis y realiza la prueba intradérmica con toxoplasmina. Esta prueba también se practica en el Hospital Clínico Quirúrgico "10 de Octubre" de La Habana y en algunas otras ciudades como Santa Clara y Holguín. En el actual Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" de La Habana, con sede propia en el reparto "Siboney", se llevan a cabo las pruebas intradérmicas con toxoplasmina y fijación del complemento y muy pronto se comenzará a practicar la de inmunofluorescencia indirecta.

También en Cuba, además del caso estudiado por Campusano en 1913, ha sido diagnosticada la enfermedad en algunos animales. En 1956 *Oswaldo N. Rodríguez*⁴³ comprobó la presencia del parásito en frotis de cerebro de un bovino en la provincia de Pinar del Río. En 1964 *Gonzales Rubiera*⁴⁴ los observó en cortes de hígados procedentes de tres perros de la provincia de Las Villas. *Arelides Martínez y Colaboradores*⁴⁵ en 1969 encontraron toxoplasmas en cortes de hígado, bazo y pulmón en conejos de la provincia de La Habana y un grupo de trabajo del Laboratorio Provincial de Las Villas en igual fecha detectó un 62 % de positividad en conejos de Las Villas y La Habana. En 1974, *Hugo Fernández e Iris Sánchez*⁴⁷ encontraron cifras mucho más significativas de positividad a la prueba de fijación del

complemento que a la intradermorreacción e animales de esa misma especie.

Recientemente *Delgado GARCÍA* ha recopilado la bibliografía cubana sobre toxoplasmosis hasta 1980 y la misma asciende a 65 trabajos.^{4P}

4. DISTRIBUCION GEOGRAFICA Y FRECUENCIA

Aunque la infección y la enfermedad se encuentran en los animales y en el hombre en todo el mundo, su distribución geográfica, como hemos dejado expuesto en otro acápite, es muy irregular. Al parecer, la infección humana es muy común, pero la enfermedad clínica es excepcional.

5. PATOGENIA

Tras la entrada del toxoplasma en el organismo se produce afección de los ganglios linfáticos regionales seguidos de generalización hidatígena. Esta parasitemia precoz permite que el toxoplasma pueda localizarse en cualquier órgano o tejido como se observa en la infección congénita y formas severas de la adquirida.

En el período agudo de la enfermedad el parásito penetra y se multiplica en las células, las cuales son distendidas y finalmente rotas, que al liberar toxoplasmas invaden nuevas células. El ciclo se repite hasta la aparición de anticuerpos, momento en el que se forman los quistes y se establece el período de infección latente. Puede esta situación persistir toda la vida del huésped y por ello no debe extrañar el hallazgo casual de quistes en tejidos sin otras alteraciones, pero a veces se rompen y si coincide con descenso de anticuerpos, surge la reactivación endógena, con frecuentes cuadros de evolución fatal.

La afectación del feto se relaciona con la presencia de parasitemia en la madre con la sangre llegan los toxoplasmas a la paciente, donde producen lesiones necróticas e invaden después la circulación fetal. Para *Remington*, la persistencia de quistes en el útero de animales y de mujeres puede explicar también la infección del feto: durante el embarazo se romperían los quistes por distensión del tejido uterino y los toxo-

plasmas liberados invadirían la placenta de modo directo o transportados por los leucocitos.^{21 49}

6. ASPECTOS CLINICOS

6.1 Formas clínicas en el humano

Si bien la infección por toxoplasmas es muy frecuente no lo es así la enfermedad que producen. Se han descrito numerosas formas clínicas que difieren en su clasificación y denominación según los autores. En este estudio las agruparemos en toxoplasmosis adquirida y toxoplasmosis congénita.

6.1.1 Toxoplasmosis adquirida⁵⁰



Se desconoce su período de incubación aunque se acepta una parasitemia inicial con diseminación. Esta etapa puede ser asintomática, forma subclínica, o llegar a constituir esporádicamente casos graves de generalización con compromiso simultáneo de muchos órganos, forma generalizada que presenta cuadro pseudotífico, febril, exantemático, con mialgias, neumonía atípica, miocarditis, encefalitis y a veces adenopatías.

Más frecuente es la lesión aislada o predominante de órganos o sistemas. El cuadro de fondo puede ser afebril, con episodios cutáneos (rash maculopapuloso), mialgias, astralgias y compromiso del estado general.

En la forma ganglionar se presenta adenitis cervical o de otras localizaciones (forma pseudomononucleósica), la prueba de *PAUL BUNNEL* es negativa y hay linf o citosis relativa.

En la forma digestiva o abdominal se observan enteritis, hepatoesplenomegalia, pseudohepatitis y una forma pseudoapendicular. En la neurológica existe meningoencefalitis, habitualmente febril; líquido cefalorraquídeo inespecífico, xantocrómico, con frecuente disociación albuminocitológica. Hay ausencia de calcificaciones.

La forma cardíaca se caracteriza por miocarditis de tipo focal y electrocardiograma inespecíficamente alterado.

En la forma pulmonar son frecuentes los cuadros de neumonía atípica, neumonitis o neumonía intersticial. Y en la ocular: iridociclitis, coriorretinitis y se sospecha también uveítis.⁵⁰

6.1.1.2. Toxoplasmosis adquirida crónica

Los cuadros corresponden a secuelas de enfermedad aguda. Se conocen especialmente secuelas oculares: coriorretinitis pigmentaria, sinequias, cataratas, glaucoma y ceguera. Las formas asintomáticas corresponden a la fase latente o de portadores sanos cuya importancia fundamental radica en el hecho de saber si puede desempeñar o no un papel importante como causa de aborto o de la toxoplasmosis congénita del feto. No existe en este punto, aunque parece evidente que la única forma toxoplasmática de la mujer que desempeña un papel importante como causa de toxoplasmosis congénita es la forma aguda, adquirida durante el embarazo, única en la que existe una parasitemia y por tanto la posibilidad de transmisión al feto.²³

6.1.2. Toxoplasmosis congénita

Se presenta a punto de partida de una toxoplasmosis aguda o crónica de la madre. Es esencialmente similar

a la forma adquirida del adulto y se diferencia por la gran frecuencia de casos graves de diseminación y por el especial compromiso del sistema nervioso central y anexos.

La mayoría de los casos se expresan por uno o varios de los signos, que forman la tétada clásica: hidrocefalia o microcefalia, retraso psicomotor, calcificaciones cerebrales y retinocoroiditis. Este último constituye el signo de aparición más constante.

Thalhammer (1966)²³ distingue tres posibilidades del cuadro clínico de la toxoplasmosis congénita, según la fase evolutiva de la enfermedad y que son: estadio de generalización, estadio de la encefalitis florida y estadio de las lesiones posencefalíticas. La proporción de estos tres cuadros sería de 1:10:100.

6.1.2.1. Estadio de generalización

Se trata de niños prematuros, con peso por debajo de lo normal y que inmediatamente después del nacimiento, en un plazo de horas, o de pocos días, desarrollan un cuadro de disnea, taquipnea, miocarditis, neumonía intersticial, edemas, hepatomegalia, esplenomegalia, síndrome hemorrágico y otros. Al contrario faltan síntomas de encefalitis y los oculares. La evolución es casi siempre mortal y en la autopsia pueden encontrarse lesiones inflamatorias y toxoplasmas en todos los órganos.

6.1.2.2. Estadio de la encefalitis florida

Es más frecuente que el anterior. Se observa en recién nacidos o en lactantes muy jóvenes y se caracteriza fundamentalmente por la presencia de lesiones encefalíticas y oculares.

De estas manifestaciones se encuentran en primer lugar de frecuencia los síntomas oculares, seguido por los síntomas neurológicos, calcificaciones intracerebrales e hidrocefalia. Dentro de las lesiones oculares es muy constante la coroiditis, principalmente biocular, a las que siguen microftalmias, nistagmus, cataratas, iritis, membrana pupilar y cambios en el humor vítreo.

6.1.2.3 Estadio de las lesiones posencefalíticas

Con frecuencia no se reconoce inmediatamente después del parto, sino que se manifiesta tardíamente, tanto más, cuanto más discretas son las lesiones cerebrales. Se caracteriza por la presentación de cuadros de hidrocefalia y retraso en el desarrollo psicomotor, así como manifestaciones de coriorretinifis. A menudo el proceso se descubre cuando el niño tiene dos o tres años o incluso a la edad escolar, que es cuando surgen cuadros epileptiformes o se hace aparente su retraso mental. Cuando faltan los síntomas, pocas veces se piensa en la verdadera causa del proceso.^{51 23 21}

7. DIAGNOSTICO POR EL LABORATORIO

Los métodos de laboratorio para llegar al diagnóstico de la enfermedad son de uso imprescindible pues resulta imposible poder afirmar el diagnóstico en vida del paciente sin resultados positivos. Estos métodos se agrupan en directos o aquellos que consisten en la demostración de los toxoplasmas e indirectos o de las reacciones basadas en la presencia de anticuerpos específicos para los mismos.

A continuación se exponen en un cuadro los más usados en la actualidad:

Microscopia
directa

Aislamiento e
identificación de
los toxoplasmas

Inoculación en ratones
blancos
a) Cultivo en embrión
de pollo
b) Cultivos hísticos

- a) Prueba de neutralización
- b) Prueba de Sabin-Feldman o *dye-test*
- c) Prueba de fijación del
complemento
- d) Prueba de hemaglutinación
indirecta

Métodos indirectos	1. Prueba serológica	e) Prueba de Inmunofluorescencia	1. Directa 2. Inhibición 3. Indirecta 4. Coloración del complemento
		f) Otras pruebas serológicas	1. Precipitación en gel de Agar 2. Prueba de aglutinación directa 3. Prueba de floculación 4. Inmunolectroforesis

2. Prueba cutánea (con toxoplasmina) o PID
3. Prueba biológica o LR (*Lebistes reticulatus*)
4. Examen histopatológico de preparaciones de tejido fijado

7.1 Métodos directos

Consisten en la observación del parásito por microscopia directa o por el aislamiento e identificación de los toxoplasmas.

7.1.1. Microscopia directa

Por examen microscópico directo, ya sea en preparaciones no coloreadas, en extensiones coloreadas o en cortes histológicos. Para ello se emplean la sangre, la médula ósea, el líquido cefalorraquídeo y exudados. A veces puede ser necesaria la biopsia de los ganglios linfáticos, amígdalas palatinas y músculo estriado y el líquido ventricular, en las infecciones neonatales.⁴⁹ Algunos autores utilizan el microscopio de contraste de fases para la observación en fresco, sin coloración previa, como por ejemplo con el sedimento de líquido cefalorraquídeo. Las extensiones coloreadas por May-Grünwald-giemsa *o right*, muestran generalmente el aspecto característico del parásito. Para los cortes histológicos-necropsia o fragmento de biopsia se utiliza la común hematoxilina y eosina, aunque algunos autores aconsejan el Giemsa.

En el estudio de cortes histológicos, algunos autores hacen notar el riesgo de confundir el toxoplasma con microorganismos parecidos como son: formas exoeritricitarias de plasmodios, neumocistis, sarcocistis, encephalitozoon, besnoitis, leishmania e histoplasma. El examen microscópico, debe ser practicado por un protozoólogo o parasitólogo experimentado.^{51 50}

7.1.2. Aislamiento e identificación de los toxoplasmas

Se puede realizar por inoculación en ratones blancos, cultivos en embrión de pollo o cultivos hísticos. La inoculación al ratón, se hace habitualmente por vía intraperitoneal. Debe ser abundante y afectada dentro de una hora o de pocas horas de extraído el material.

La mayoría de las inoculaciones positivas no lo son en la primera serie de animales inoculados, y se debe reinocular una segunda y hasta tercera serie de ratones, antes de aislar el parásito. La prueba del colorante puede ser de utilidad para facilitar esta búsqueda. Si es positiva, a las seis semanas en la primera serie de animales inoculados, estos se sacrifican y se prosigue la búsqueda por pasos, lo que resulta inútil, en cambio, si la prueba fue negativa. En los animales sacrificados se buscan quistes por examen microscópico de cerebro y se reinocula un fragmento de este órgano. El aumento de la virulencia por pases suele dar una infección aguda mortal en alguna de las series posteriores, lo que permite observar trofozoitos en el exudado peritoneal.

Existe la posibilidad de que un positivo en estas condiciones, sea el resultado de una infección latente espontánea de los animales inoculados, reactivada por pases. Aunque esto parece ocurrir muy raramente es conveniente un estudio serológico previo de los ratones que se van a usar para el diagnóstico o en su defectos efectuar pases paralelos, en animales testigos.^{51 2}

Los métodos basados en la inoculación de embriones de pollo y en el cultivo del tejido se utilizan ocasionalmente, pero los resultados obtenidos son inferiores cuando se comparan con los de inoculación en el ratón.⁵³

La inoculación experimental da porcentajes bajos de positividad y resultados tardíos en muchos casos.⁵⁰

7.1 Métodos indirectos

Consisten en pruebas serológicas, prueba cutánea, prueba biológica y examen histopatológico de preparaciones de tejido fijado.

7.2.1. Pruebas serológicas

Son las más utilizadas y entre ellas se destacan las siguientes:

7.2.1.1. Prueba de neutralización

Descrita por *Sabin y Olitsky* en 1937, tiene hoy solamente un valor histórico, pues fue el primer método inmunológico usado en la toxoplasmosis pero resulta poco práctico y ha sido totalmente abandonado.

Consiste en inyectar una suspensión de toxoplasmas vivos, de exudado de ratón, en la dermis del conejo, previo contacto in vitro con el suero en estudio, si éste no posee anticuerpos, se produce una lesión eritematopapulosa en el punto inoculado, en un plazo aproximado de 4 a 7 días (prueba negativa), en muchos conejos el proceso se generaliza y muere el animal. En la prueba positiva los anticuerpos neutralizan la acción del parásito y no se produce lesión.⁵¹

7.2.1.2. Prueba de coloración de los toxoplasmas o *dye-test*

Introducida por *Sabin y Fedman* en 1948,¹³ ha sido después modificada legeramente. Consiste en poner en contacto toxoplasmas vivos suspendidos en suero normal y fresco carente de anticuerpos específicos – activador– con diluciones seriadas del suero problema, del que se han eliminado los factores termolábiles mediante calentamiento a 56 °C durante treinta minutos. Tras una hora de incubación a 37 °C se añade azul de metileno alcalino y se calculan las cantidades relativas de toxoplasmas teñidos y sin teñir en cada dilución.

El título del suero es el de la dilución en la que se encuentran sin teñir el 50 %. Esta prueba tiene los inconvenientes de requerir activador o factor humano

accesorio, de difícil obtención a veces, su complejidad y ser peligrosa por servirse de toxoplasmas

vivos; en cambio es específica y muy precoz, y se hace ya positiva en el primer mes de la enfermedad. Distintos autores señalan que una positividad del 1:20 al 1:200 representa una reliquia serológica de infección antigua que pueden poseer muchos adultos; entre 1:200 y 1:1 000 indica infección de varios meses o algunos años y por encima de 1:2 000 infección reciente y aun en evolución.

7.2.1.3. Prueba de fijación del complemento

Fue introducida por *Warren y Russ* en 1948, se utiliza como antígeno una suspensión de toxoplasmas obtenidos del exudado peritoneal de ratones o de cobayos inoculados o de las membranas infectadas del embrión de pollo. Los anticuerpos determinantes de esta reacción aparecen a las 3 ó 4 semanas. Alcanza su título máximo al cabo del mes y medio de iniciada la enfermedad y persisten demostrables en la sangre de dos a cuatro años. La prueba es de utilidad para distinguir una infección aguda de una crónica.

En los casos de toxoplasmosis aguda los títulos en la reacción de fijación de complemento son superiores a 1:32. En la toxoplasmosis crónica los títulos son inferiores a esta cifra y persisten durante años. En la forma recidivante aumentan por encima de 1:32 y en la latente se mantiene negativa o positiva a títulos de 1:4 como máximo. Esta prueba tiene la ventaja de no usarse en ella toxoplasmas vivos, es muy específica pero menos sensible que la del colorante y sus anticuerpos aparece después y desaparecen antes que los del *dye.-test.* ^{53 23 ^ 51}

7.2.1.4. Prueba de hemaglutinación indirecta

Descrita por *Jacoby y Lunde* en 1957, consiste en sensibilizar específicamente eritrocitos humanos u ovinos después de tratarlos con ácido tánico. La sensibilización se logra poniendo en contacto los glóbulos así tratados, con un antígeno de toxoplasma, similar al usado para la fijación del complemento. Frente a un suero con anticuerpos para toxoplasma, esos

glóbulos forman una película rosada uniforme, extendida a todo el fondo o a la mayor parte del fondo del tubo. La ausencia de anticuerpos se manifiesta, en cambio, por un pequeño botón rojo circunscrito al centro del fondo del tubo. Los aspectos intermedios corresponden a reacciones débiles. La prueba puede igualmente ejecutarse en placas (microtitulación).

Su especificidad es elevada, su sensibilidad es mayor que la de la fijación del complemento y similar a la de la prueba del colorante, pero el título de sus anticuerpos y la rapidez con que alcanza su valor máximo no guarda relación con la gravedad del proceso.^{23 51 27}

7.2.1.5. Prueba de inmunofluorescencia

En toxoplasmosis se han utilizado las pruebas de inmunofluorescencia directa, inhibición, indirecta y por coloración del complemento.⁵⁶ Las más empleadas son la indirecta y la de inhibición. Describiré solamente la indirecta sobre la que ya existe amplia experiencia, y se informa como una prueba altamente sensible y específica.

Adaptada por *Goldman* ha sido mejorada por *Ambroise-Thomas y colaboradores*.²¹ La técnica de estos autores consiste en poner en contacto una suspensión deseada, en portaobjetos, de toxoplasmas obtenidos del exudado peritoneal del ratón con diluciones progresivas del suero problema sin complemento y después con el conjugado antigammaglobulina humana isocianato de flúoresceína.

El título de la reacción es el de la última dilución, en la que aun se advierte claramente el 50 % o más de toxoplasmas con fluorescencia.

Esta prueba presenta menor complejidad y peligro en su realización que la del colorante, pues no se utilizan en ella toxoplasmas vivos y en cambio muestra similar especificidad. Su único inconveniente es tener que mantener una cepa de toxoplasmas por pases en ratón para la preparación de su antígeno.^{52 51}
^{23 57}

7.2.1.6. Otras pruebas serológicas

Existen algunas pruebas serológicas cuyo uso está aún en la etapa experimental y entre las que referiré:

La de precipitación en gel de Agar, descrita en 1961, por *Uminski y Wawrskiewicz* que consiste en la formación de un precipitado en gel de Agar por difusión y posterior contacto del antígeno con el anticuerpo contenido en el suero del paciente. La de aglutinación directa, original de *Fulton y Tursk* en 1959, en la que los parásitos son aglutinados directamente por el anticuerpo. De esta prueba existen otras variedades de diversos autores como son, la microaglutinación, aglutinación con partículas de látex y con partículas de bentonita. La de floculación de acrílico o de bentonita sobre lámina, descritas por *Siim y Lánd* en 1960 y *Garin y Despeignes* en 1964 respectivamente y en las que las partículas de estos materiales, luego de su observación con antígeno, precipitan en presencia del anticuerpo. También se halla en experimentación una prueba de inmunolectroforesis.^{51 5 58 53}

El valor de las pruebas serológicas para el diagnóstico clínico queda considerablemente disminuido por la existencia de gran número de individuos que poseen anticuerpos en ausencia de enfermedad. Por esta razón, en los casos en que se sospeche una toxoplasmosis aguda debe demostrarse o la aparición de los anticuerpos o una elevación significativa de su título, lo que obliga a practicar, por lo menos, 2 determinaciones, la primera lo más precozmente posible y la otra de 10 a 15 días después.²³

7.2.2. Prueba cutánea o intradérmica

Aportada por *Frenkel* en 1948, la prueba consiste en inyectar 0,1 ml de antígeno por vía intradérmica en la cara anterior del antebrazo e igual volumen de control en otro punto del mismo o en el antebrazo opuesto. La lectura se efectúa según distintos autores a las 24, 48 y 72 horas. También tiene valor hacerlo el 4o y 7o día.

El antígeno denominado *Toxoplasmina*, es un extracto de toxoplasmas que puede obtenerse de diversos productos como son: exudado peritoneal de ratones infectados por vía intraperitoneal, membranas corioalantoideas de huevos embrionados y cultivos hísticos, ambos infectados. Como control se utilizan exudado pe-

ritoneal de ratón, obtenido por irritación química, extracto de bazo de ratón sano o extracto de huevo embrionado.^{59 60}

La potencia antigénica de todos estos productos varía probablemente según el número de parásitos y la proporción de material inerte que contengan. El método de preparación del antígeno puede influir en su estabilidad. Así por ejemplo, los antígenos pasados por autoclave se mantienen estables durante más tiempo, incluso a la temperatura ambiente, si se conservan con fenol.⁵²

Dos puntos importantes lo constituyen la dilución del antígeno y el criterio a seguir para afirmar un resultado como positivo. *Fisher*, usa una toxoplasmina que prepara con exudado peritoneal de ratón y que diluye a 1:500, considera positiva toda reacción con una pápula mayor de 5 mm de diámetro y un eritema menor de 5 mm y negativa la reacción con una pápula menor de 2,5 mm y un eritema menor de 5 mm. *Romaña*, y *Lifschitz* utilizan toxoplasmina Lilly y siguen el siguiente criterio: positivo +, pápula de 6 a 10 mm; ++ de 11 a 15 mm y negativo cuando no se produce reacción o la pápula es menor de 6 mm.⁵¹

Los anticuerpos son de aparición tardía y la prueba se hace positiva varios meses después del comienzo de la infección, siempre después que las pruebas serológicas y se mantiene así habitualmente durante varios años.⁵¹

Aunque no se utiliza generalmente para el diagnóstico de los casos individuales, puesto que no permite relacionar el resultado positivo con el cuadro clínico en estudio, ha sido extensa y ventajosamente aplicada para estudios epidemiológicos.^{50 61}

En resumen esta reacción puede ser útil:

1. Como prueba de detección en los procesos oculares crónicos, así como al comienzo del embarazo. En el primer caso, una reacción positiva indica que habrá que tener en cuenta la toxoplasmosis en el diagnóstico diferencial, mientras que un resultado positivo hará pensar que las lesiones oculares obedecen a otra causa, a menos que otras técnicas demuestren la existencia de una infección reciente. Una prueba

cutánea positiva al comienzo del embarazo dirá que la mujer ha sido expuesta al toxoplasma antes de concebir, en cuyo caso es poco probable que tenga un hijo con toxoplasmosis congénita. Naturalmente la prueba no excluye en modo alguno la posibilidad de otros tipos de lesiones congénitas.

2. Para determinar, desde el punto de vista epidemiológico, la proporción de una población que ha estado en contacto con el toxoplasma.

No se ha observado ningún aumento de los títulos de anticuerpos sericos después de la intradesmorreaccion en el hombre, como tampoco se han visto activaciones ni modificaciones de las lesiones oculares o del proceso infeccioso.

7.2.3. Prueba biológica o LR (*Lebistes reticulatus*)

Varela y colaboradores en 1956 y 1957 utilizando la prueba biológica descrita por *Cerletti y Berde* (LR) en 1955, para determinar la presencia del LSD-25 (dietilamida del ácido D-lisergico) encontraron que este producto o una sustancia similar, es producida por el animal vivo al ser infectado con *T. gondii*. Esta prueba se basa en el fenómeno biológico de que los cromatóforos del pez *Lebistes reticulatus* se expandan cuando este se sumerge en agua que contiene determinadas cantidades de LSD-25. Para esta prueba solamente se requiere el líquido cefalorraquídeo que va a investigarse y el propio pez *Lebistes reticulatus* (guppy) bastante común y de fácil obtención. La hembra es seleccionada para la investigación, su color es gris vidrioso y mide aproximadamente una pulgada. Cuando la prueba es positiva, el animal comienza a mostrar la expansión de los cromatóforos en los primeros quince a veinte minutos mediante un cambio de su color gris o negruzco, quedando completamente negro antes de la hora, no obstante que el tiempo máximo señalado para la prueba es de dos horas. Cuando existe alguna duda debido a que la cantidad de LSD-25, no alcanzó el umbral y el pez no se tornó negro, pero han sido afectados los cromatóforos, se corta la aleta dorsal de este y se observa bajo el microscopio donde se aprecian fácilmente los cambios.

Se han informado resultados que guardan estrecha correlación de esta prueba con la del colorante pero su uso no se ha generalizado.^{63 64}

7.2.4. Examen histopatológico de preparaciones de tejido fijado

Las lesiones producidas por el toxoplasma en los tejidos de los distintos órganos, en las variadas formas clínicas de la enfermedad y que se ponen de manifiesto por el examen histopatológico de preparaciones de tejido fijado, se describen en el acápite de este trabajo correspondiente a la anatomía patológica y las técnicas empleadas son las propias de esa especialidad .

8. TRATAMIENTO

Suele hacerse con sulfamidas, pyrimetamina, spiramicina y a veces otros antibióticos. Muy ocasionalmente se asocian corticosteroides y se señalan buenos resultados con gammaglobulina normal.

Parecen ser eficaces las sulfametacina, sulfameracina y sulfadiazina o una combinación de las tres. Más que curación se logra que la enfermedad se haga latente. No debe emplearse las sulfonas por su toxicidad hematológica.²³

La pyrimetamina (Daraprim) es tan eficaz o más que las sulfamidas. Es un antipaludico que interfiere la síntesis del ácido fólico por el parásito. Las dosis requeridas en la toxoplasmosis pueden producir efectos tóxicos similares a los producidos por la carencia de ácido fólico y se recomienda, para prevenirlos la administración de vitamina B 12.⁶⁵

Por su posible efecto teratogénico sobre el feto no debe emplearse en el embarazo. Paso importante fue el hallazgo de la acción sinérgica de la pyrimetamina y sulfamidas, lo que permite reducir las dosis respectivas y experimentalmente la curación es más rápida que con una sola de estas drogas.

Autores franceses recomiendan el uso de la spyramicina a la dosis de 2-3 gramos al día, la cual es bien tolerada y no tiene efecto nocivo sobre el feto. Menos eficaces son otros antibióticos, como las tetraciclinas,

que tienen además el inconveniente de fijarse en el hueso dentario de los niños. Se han realizado estudios experimentales con el Rifampin pero se ha obtenido resultados dudosos.⁶⁶

9. CADENA EPIDEMIOLOGICA

9.1 Agente: el *Toxoplasma gondii*

9.2 Reservorio: Se ha podido demostrar hasta el momento que los hospederos definitivos son los representantes de la familia Felidae, y de esta en dos géneros y solamente siete especies, entre ellas el gato (*Felix catus*, *Felix domestica*), se realiza la reproducción sexual (gametogonia). Y que la reproducción, asexual se lleva a cabo en todos los animales homotermos, que incluyen al hombre por lo que son hospederos intermediarios desde el punto de vista biológico.

Tomando en cuenta la receptividad de los animales al toxoplasma, J. Jira²² recomienda la siguiente clasificación:

- 9.2.1. De receptividad máxima: gundii, ratón criceto, rata del algodón, conejo cobayo y otros. En ellos la infección experimental provoca la muerte con dosis bajas de parásitos, unos 4 u 8, de suficiente virulencia.
- 9.2.2. De receptividad alta: perro, cerdo, oveja, zorro, lobo, gato y otros. Se trata de animales que ofrecen cierta resistencia al parasitismo y cuya respuesta a la infección depende de la dosis empleada, del estado del animal y otras circunstancias. En ellos la infección puede ser latente desde el principio, pasar directamente a una fase aguda y terminar con la muerte (generalmente en fetos) o bien provocar una latencia crónica, tras la fase aguda. En este grupo se sitúa al hombre.
- 9.2.3. De receptividad media: rata gris, hurón, rata de laboratorio y otros. Son animales sensibles, particularmente de jóvenes o sometidos a estrés (incluida la aplicación de inmunodepresores), en los que no se provocan manifestaciones clínicas, ni siquiera con dosis elevada. La única

reacción observada en ellos es la formación de anticuerpos, con localización de quistes en el cerebro, a veces con tendencia regresiva.

- 9.2.4. Sin receptividad: en general invertebrados-helminetos, artrópodos y otros, algunos vertebrados poiquilotermos, en los cuales no hay realmente multiplicación del agente, o sólo es efímera. Más bien procede hablar de supervivencia de *T.*

gondii.

- 9.3 Modo de transmisión, puerta de salida y puerta de entrada: la adquisición de la toxoplasmosis por el hombre no está totalmente aclarada, pues pueden intervenir varios mecanismos. Se estima que la ingestión de carne y productos como la leche⁶⁷ y el huevo de animales enfermos, no congelados o calentados insuficientemente, es uno de los mecanismos más frecuentes del contagio, también cuanto mayor es el contacto del hombre con los animales más probabilidades hay de que adquiera la infección ya que en excretas o salivas pueden contener toxoplasmas.²¹

Los anteriores mecanismos explican el contagio de los animales carnívoros, pero no el de los herbívoros, en ese sentido, el considerar al gato y otros miembros de la familia *Felidae* huéspedes específicos, los ooquistes, que constituyen las formas de resistencia, infectantes de contaminación, eliminados por sus heces estarían al alcance de otros animales los que al ingerirlos contraerían la infección. El hombre puede también infectarse directamente a partir del esporocistos de reservorio telúrico. El niño que juega con la tierra, como el adulto que la trabaja y come frutos caídos, están ciertamente expuestos a este riesgo, esto explica también la toxoplasmosis de sujetos que comen la carne bien cocida.² No se ha confirmado la intervención de supuestos insectos vectores, pero ciertas garrapatas infectadas en el laboratorio han transmitido la infección a animales de experimentación.

Se han descrito algunos casos como accidentes de laboratorio, por mordedura de animales enfermos, por

pinchazo de agujas o aspiración de productos contaminados o sin poder precisar causa.

De gran importancia es el contagio del feto en el seno materno.⁹ Existe la idea generalizada de que la afectación del mismo ocurre en un único embarazo y es preciso para ello, que la madre adquiriera la enfermedad durante éste, sobre todo entre el tercero y sexto mes y aún así, sólo del 25 al 50 % de los fetos estarían afectados según *Marcial-Rojas*.²¹

Salvo en la gestación y por vía diaplacentaria o en el parto, la toxoplasmosis no parece trasmisible de persona a persona. Los contagios sexuales no se conocen,⁷⁰ aunque algunos autores por estudios serológicos y pruebas cutáneas han señalado la posibilidad del contagio sexual, lo cual estaría de acuerdo con el hecho de que la mujer puede albergar en forma crónica los quistes toxoplasmáticos en los órganos genitales. Otras posibilidades de transmisión interhumanas son más raras, así sobre bases experimentales se ha incriminado la propagación por vía nasal, bien sea por medio de las gotitas suspendidas en el aire, producto de las descargas nasales o mediante el polvo que les sirve de vehículo mecánico. En principio puede tener lugar también por transfusión de sangre de sujetos con parasitemia precoz e incluso tardía y desde luego por la implantación de órganos.²³ 9,4
Huesped susceptible: todos los animales homotermos.

10. PERIODO DE INCUBACION

El período de incubación de la enfermedad se ignora, se sospecha que varía desde dos semanas a varios meses.

11. PERIODO DE TRANSMISION

En condiciones naturales probablemente no es trasmisible directamente de persona a persona, excepto durante la gestación. La trasmisibilidad en los animales probablemente persiste durante la fase aguda de la enfermedad y es posible que dure más tiempo.

12. SUSCEPTIBILIDAD E INMUNIDAD

La susceptibilidad para contraer la infección es general y una vez pasada la misma queda cierto grado de inmunidad.

Esta inmunidad es el resultado de la actuación de un doble mecanismo humoral y celular. Estudios realizados por Frenkel y Huldt sugieren un mayor papel de las células en la resistencia al toxoplasma, en relación con el anticuerpo circulante, pero por sí mismo parecen insuficientes para producir inmunidad tan completa y permanente que impida la reinfección, y se sugiere dirigir las investigaciones a aumentar la resistencia celular en pacientes humanos, para evitar así reinfecciones mortales.²¹

13. MEDIDAS DE CONTROL

13.1 Medidas inmediatas de control, de focos:

13.1.1. Notificación a la autoridad local de salud:

No se exige, pero sería útil.

13.1.2. Aislamiento: ninguno.

13.1.3. Desinfección concurrente: ninguna.

13.1.4. Cuarentena: ninguna.

13.1.5. Inmunización de contactos: ninguno.

13.1.6. Investigación de contactos: En los casos de infección congénita, debe determinarse la presencia en la madre y en otros miembros de la familia. En los casos de infección adquirida, debe investigarse si el paciente estuvo en contacto con animales infectados.

13.2 Medidas antiepidémicas: No se aplican por tratarse de una enfermedad esporádica.

13.3 Medidas permanentes:

13.3.1. Educación sanitaria en la población haciendo énfasis en la necesidad de una cocción adecuada de las carnes y la no convivencia con animales.

13.3.2. Evitar las deyecciones de gatos dentro de las casas.

13.3.3. Proteger adecuadamente los alimentos.

- 13.3.4. Proteger a los especialistas que manipulan en los laboratorios el toxoplasma para evitar sus ulteriores daños.
- 13.4 Medidas de control sanitario internacional: ninguna.

BIBLIOGRAFIA

1. *Binkhorst, C. D.*: Toxoplasmosis. A clinical, serological and histopathological study with special reference to the eye manifestations. H.E. Stenfeat Kroeses Uitegevers Maatschappy. N.V. Leiden. 1948. Pp. 1-63.
2. *Nicolle, Ch. y Manceaux, L.*: Sur une infection a corps de Leichman (ou organismes voisins) du gondi. Comp Rend Acad Sci 147: 763, 1908.
3. *Splendore, A.*: Un nuevo protozoa parassita dei conigli encontrado nello lesioni anatomiche d'una malattia che ricorda in molte punti el kalaazar dell'omo. Rev See 3: 109, Sao Paulo, 1908.
4. *Feldman, H. A.*: Toxoplasmosis. Engl J Med 279: 1, 370, 1431, 1968.
5. *Aparicio Garrido, J.*: El problema de la toxoplasmosis en España. Su investigación. Med Trop Madrid 44: 7, 1968.
6. *Jankú, J.*: Pathogenesis and pathologie anatomy of colombama of macula lutea in eye of normal dimensions, and microphthalmic eye, with parasites in retina. Cas Lek Cesk 62: 1021, 1054, 1081, 1111 y 1138, 1923.
7. *Levaditti, C.*: Comp Read Soc Biol 99: 1130, 1928.
8. *Levaditti, C.*: Sanchiz-Bayarri, V.; Lepine, P. y Shoen, R.: Ann Inst Pasteur 45: 673 y 1063, 1928.
9. *Wokf A.; V. Cowen; B.H. Paige*: Human toxoplasmosis: ocurrence in enfants as encephalomyelitis. Verification by transmission to animals. Science 91: 226, 1939.

10. *Sabin, A.* : **Biological and immunological indetity of Toxoplasma of animal and human origen.** *Proc Soc Exper Biol Med* 41(1): 75-80 1939.
11. *Sabin, A.B.; P.M. Olitsky:* **Toxoplasma and obligate intracellular parasitism.** *Science* **85: 336-338, 1937.**
12. *Castellanos, A.:* Historia general de la toxoplasmosis. *Anal Acad Cien Med Fís Nat Hab* 95: 135- 139, La Habana, 1956-1957.
13. *Sabin, A.B.; H.A. Feldman:* **Dyes as microchemical indicators of new inmunity phenimenon affecting protozoon parasite (toxoplasma).** *Science* 108: 660, 1948.
14. *Frenkel, J.J.:* Dermal hypersensitivity to toxoplasma antigens (Toxoplasmins). *Proc Soc Exp Biol NY* 68: 634-639, 1948.
15. *Goldman, M.:* Starning "Toxoplasma gondii" with fluorescein Labelled antibody II. A new serologic test for antibodies to toxoplasma based upon inhibition of specific staining. *J Expd Med* 105: 557, 1957.
16. *Jacob, LM.N. Lunde:* Hemagglutination test for toxoplasmosis. *J Parasit* 43: 308, 1957.
17. *Hutchinson, W.H.:* Experimental transmission of Toxoplasma gondii. *Nature* 206: 961, 1965.
18. *Curbelo, A.:* Toxoplasmosis humana. Texto básico sobre la materia. La Habana, 1966. Inédito.
19. *Sotolongo, F. y otros:* Toxoplasmosis. En: *Genera lidades de Parasitología por Federico Sotolongo y otros.* Pp. 138-154. Ed. Cien Tec ICL, La Habana, 1972.
20. *Jaime, A.; R. Alonso:* Protozoología Medica. Guía de Estudio. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Docencia Superior. La Habana, 1981.
21. *Sanz Martin, F.:* Toxoplasmosis. *Rev Clin Esp* 124 (3-15): 213-226, Madrid, 1972.

22. *Cordero del Campillo, J.*: Sobre la epidemiología de la toxoplasmosis. Rev Ib Parast 33(2-3): 347-406, Granada, 1973.
23. *Pedro-Pons, A. y otros*: Toxoplasmosis. En: Tratado de Patología y Clínica Médicas por Agustín Pedro Pons y otros. Tomo IV. Ed. Salvat. 3a. ed. Editores S.A. Barcelona. 1968. Pp. 932-938.
24. *Morales, A.; E. Thierman y otros*: Estudio serológico sobre la toxoplasmosis y otras parasitosis en la Isla de Pascua. Bol Chil Parasit 16(4): 82-87, Santiago de Chile, 1961.
25. *Desmots, G.*: Serologie de la toxoplasmose. Ann Biol Clin 19: 13, 1961.
26. *Mestre Espiñach, J.*: Nuevos aspectos serológicos de la toxoplasmosis. Rev Diag Biol 12: 165-182, 1963.
27. *Soler Durall, C.; F. Vilardell Viñas*: Encuesta serológica sobre la sensibilidad a la toxoplasmina en la población de Barcelona. Med Col 26: 197-204. Barcelona, 1964.
28. *Gómez Luz, R.*: Estudio epidemiológico de la toxoplasmosis. Rev Diag Biol 16: 293-312, Madrid, 1967.
29. *Ruoss, C.F.; G.L. Borne.*: incidence of toxoplasmosis in women at a London hospital. J Clin Path 22: 649, 1969.
30. *Shnurrenberger, P.R.; R.A. Tjalma; F.H. Wentworth;* 8.8. *Wentworth*: An association of human reaction to intradermal toxoplasmin with degree animals contact and rural residence. J Trop Med Hyg 13: 281-292, 1964.
31. *Price, J.H.*: Toxoplasma infection in an urban community. Br Med J 4: 141-148, Londres, 1969.
32. *Delgado Garcia, G.*: Reactividad a la toxoplasmina y positividad al Dye-test y fijación del complemento en personas aparentemente sanas de las provincias Ciudad de La Habana y La Habana. Re-

- visión de la bibliografía. Rev Cub Med Trop 35(3): 338-344, La Habana, sept-dic., 1983.
33. *Cardelle, G. y otros*: Toxoplasmosis II. Resultados de la intradermorreaccion a la toxoplasmina en la población sana de la provincia de La Habana. Rev Cub Lab Clin 12(4): 97-101, La Habana, 1958.
 34. *Delgado Garcia, G.*: Diagnóstico inmunológico de la toxoplasmosis. Trabajo para optar por el título de especialista de I Grado en Microbiología. La Habana. 1975. 140 p.
 35. *Varela, G. y otros*: Los anticuerpos de toxoplasma en la población sana infantil de La Habana. Rev Cub Lab Clin 13(2): 43-44, La Habana, 1959.
 36. *GARCIA Landa, J.*: Investigaciones de toxoplasmosis. I. Resultados obtenidos en una encuesta realizada por la prueba intradérmica con toxoplasmina en el Hospital Psiquiátrico de La Habana. Rev Cub Med Trop 19(2): 201-205, La Habana, 1967.
 37. *Delgado Garcia, G.; J. Garcia Landa*: Reactividad a la prueba intradérmica con toxoplasmina en trabajadores del Jardín Zoológico de La Habana. Trabajo presentado en la V Jornada Científica del Hospital Clínico Quirúrgico Docente General "Calixto García". Nov. 16 de 1984. Inédito.
 38. *Campuzano, J.*: Un caso de toxoplasmosis canina en La Habana. Bol Of Sec San Benef 9(1-6): 620- 621, La Habana, 1913.
 39. *Curbelo, A.*: Toxoplasmosis humana. Texto básico sobre la materia, La Habana. 1966. Inédito.
 40. *Cardelle, G.*: Toxoplasmosis. Reporte de dos casos clínicos y análisis de la literatura. Arch Med Inf 26(1): 1-35, La Habana, 1957.
 41. *Weiman, V.* Toxoplasmosis. Rev Cub Lab Clin 8(2): 47-64, La Habana, 1954.
 42. *Martin, R.; J. Embil; F. Sala*: Toxoplasmosis congénita. Aislamiento de la *Toxoplasma gondii* en Cuba. Estudio clínico y experimental. Arch Med Inf 26(3): 172-195, La Habana, 1957.

43. *Rodríguez, O.H.*: Informe preliminar sobre la presencia de toxoplasmosis en los bovinos de Cuba. Presentado en Ninety Third Annual A.V.M.A. Meeting. San Antonio, Texas, Estados Unidos de America, Octubre 15-18, 1956. Inédito.
44. *González Rubiera, E.* : Breve estudio de la toxoplasmosis y reporte del primer caso en perros de Cuba. Presentado en: I Simposium Agropecuario. Centenario Tomás Romay. Univ Las Villas, 1964. Inédito.
45. *Martínez, A. y otros*: Reporte de diagnóstico de toxoplasmosis en Cuba. La Habana. 1970. En folleto mimeografiado.
46. *Grupo de trabajo del Laboratorio Provincial de Las Villas. Asesor Oldrich Doskocil*: Trabajo de investigación serológica en conejos en las provincias de La Habana y Las Villas. La Habana, 1970. En folleto mimeografiado.
47. *Fernández, H.; I. Sánchez*: La toxoplasmosis en los conejos. Estudio comparativo de los métodos anatomopoyéticos, serológicos y alérgicos en piaras afectadas. Presentado en: I Congreso Nacional de Ciencias Veterinarias. La Habana. Diciembre. 1970.
48. *Delgado García, G.* : Bibliografía cubana sobre toxoplasmosis (1913-1980). Rev Cub Med Trop 32 (3): 219-266, La Habana, 1980; 34(2): 151-159, La Habana, 1982; 34(2): 160-171, La Habana, 1982.
49. *Jawetz, E.; J. Melnick; E. Adelberg*: Manual de Microbiología Médica. Ed. Revolucionaria ICL, La Habana, 1969.
50. *Thiermann, E.*: Toxoplasmosis. Dpto. Parasitología Fac Med Univ Chile, 1961.
51. *Osimani, J.J.*: Toxoplasmosis. Tomado de: Arch Ped Urug 39: 237-253, 1968.

52. *Organización Mundial de la Salud: Toxoplasmosis.*
Informe de una reunión de investigadores de la QMS. Ser Inf Tec No. 431. Ginebra. 1969. 33 p.
53. *Prakash, O.:* Diagnostico por el laboratorio de la Toxoplasmosis. Rev Triángulo 10(2): 69-72, 1972.
54. *Schurinsberg, H.:* Serodiagnosis in toxoplasmosis. Laboratory notes for medical diagnostics. Frankfurt. August, 1974. Pp. 22-45.
55. *Audran, Roger:* El complemento y su significación en biomédica. Rassegna 50(2): 6-32, Milán (Italia), 1973.
56. *Goldman, Morris:* Fluorescent antibody methods. Academic Press, New York, 19681 Pp. 153-172.
57. *Stagno, S.; P. Saavedra; E. Thienmann:* Comparación de las reacciones de Sabin y Feldman e inmunofluorescencia indirecta para toxoplasmosis en 1 263 sueros humanos. Bol Chil Parasit 25(3-4): 102-105, Santiago de Chile, 1970.
58. *Thiernann, E.; W. Apt:* Ensayo de un nuevo antígeno para la reacción de aglutinación con latex en toxoplasmosis. Bol Chil Parasit 26(1-2): 52-55, Santiago de Chile, 1971.
59. *Garcia Landa, J.:* Toxoplasmosis humana. La prueba de la toxoplasmina en grupos seleccionados de la población. Tesis de especialidad en microbiología. La Habana, 1966.
60. *Garcia Landa, J. :* Trabajos realizados para la confección de la toxoplasmina. Rev Cub Med Trop 21(1-3): 17-26, La Habana, 1969.
61. *Thiernann, E.; W. Apt; G. HLe.dman:* El diagnóstico de laboratorio de la toxoplasmosis. Bol Oil Parasit 21(3): 82-88, Santiago de Chile, 1966.
62. *Nelson, W.:* Tratado de Pediatría. Trad. 8o. Ed. Norteamericana. 5o. Ed. Española. Salvat Editores, S.A. Barcelona, 1965. P. 783.

63. *Silverman, B.; G. IJa/ieXa*: Trastornos mentales y toxoplasmosis. Ed. Politécnica, México DF, 1960.
64. *Rock, E.*: Estudio comparativo de las pruebas del colorante y V (L.R.) en 110 enfermos sospechosos de toxoplasmosis. Rev Mex Lab Clin 11(2): 80-91, México DF, 1959.
65. *Ministerio de Salud Pública*: Guía Terapéutica. Ed. Orbe, La Habana, 1981.
66. *Remington, J. y OtA0j>*: The effect of Rifampin in *Toxoplasma gondii*. Proc Soc Exp Biol Med 135 (1) : 167-172, 1970.
67. *Rommel, M. y otros*: Investigaciones sobre la existencia de *Toxoplasma gondii* en la leche de algunas especies animales y sobre las posibilidades de la infección lactógena. Serie de Monografías. No. 24. Cen Nac Inf Cien Vet, La Habana, 1969.
68. *OPS*: El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. 9o. Ed. Washington, 1961.
69. *Eckerlin, 8. y otros*: La toxoplasmosis como causa de infertilidad. Inf. Directa No. 61, CNICM, 1969.
70. *Ramirez Garria, F.* : Esterilidad primaria por toxoplasmosis: Una concepción mal fundada y peligrosa. Rev Cub Med Trop 19(3): 209-210, 1967.