

302927

universidad femenina
de México
UFM

**UNIVERSIDAD FEMENINA
DE MEXICO**

1

**ESCUELA DE QUIMICA
INCORPORADA A LA U. N. A. M**

**EFFECTOS TERATOGENICOS DE
LA TOXOPLASMOSIS**

T E S I S

**Que para obtener el Título de:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P r e s e n t a

**Reyna Guadalupe Guillén
Domínguez**

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dr. Oscar Velazco Castrejón.
VOCAL: Q. F. B. Enrique Calderón García.
SECRETARIO: Q. F. B. Maité Astigarraga Z.
SUPLENTES: Q. F. B. Adolfo Galicia Anaya.
Q. F. B. Rosa Ma. Cerezo Glez.

SUSTENTANTE:

REYNA GUADALUPE GUILLEN DOMINGUEZ.

ASESOR DEL TEMA:

Q. F. B. MAITE ASTIGARRAGA Z.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EN MEMORIA DE MI MADRE.

A MI PADRE:

El ayer y hoy se unen como página indeleble, la presencia del apoyo y confianza que me diste, espero nunca defraudarte porque tú jamás me has defraudado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A MIS HERMANOS CON CARINO:

† A MI HERMANO ELIAS:

Que a pesar de su ausencia en estos momentos tan trascendentes de mi vida, sembró su ejemplo fecundo y admirable ayudando a mi formación.

A MI TIA ALICIA:

Persona que llenó el vacío más grande de mi vida, gracias por el respaldo moral que me brindaste.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A MI ASESOR:

Q. F. B. Maité Astigarraga Z.
Por su incalculable colaboración
para el procedimiento y culmina-
ción de este trabajo.

AL DR. OSCAR VELAZCO CASTREJON:

Mi agradecimiento especial por la
ayuda prestada en la dirección de
esta tesis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AL DR. ROBERTO ROBLES:

**Por su valiosa colaboración
en este trabajo.**

A LA Q. B. P. AIDA MONTES:

**Por su asesoría y colaboración
desinteresada.**

A MIS AMIGOS:

**Que fueron guía en la vereda escabrosa
de alcanzar mis propósitos, que enten-
dieron mis errores, se preocuparon por
ellos y me estimularon para lograr el
éxito.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

A LA UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO:

Ese surco donde fecundaron tantas semillas,
en cuyas paredes germinaron -como en tierra fértil- las ilusiones de tantas jóvenes,
que como yo, recorrimos en nuestro afán de
culminar los bellos anhelos estudiantiles.

A MI DIRECTOR:

Q. F. B. Enrique Calderón G.
Cuyos consejos fortalecieron
mi impulso de coronar el sublime
deseo de los míos: MI TITULO.

A MIS MAESTROS:

Fuente de sabiduría, poseedores de
ese tesoro; que encendieron en mi
espíritu el ansia de buscar y encontrar
mi destino.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

	Pags.
Objetivo.....	1
Introducción.....	2
CAPITULO 1.- Generalidades.	
1. 1. Historia.....	4
1. 2. Morfología.....	6
1. 3. Etiología.....	12
1. 4. Transmisión.....	13
1. 5. Patogenia.....	19
-Toxoplasmosis Congénita.....	22
-Formas Clínicas Adquiridas.....	27
1. 6. Patogénesis.....	30

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CAPITULO 2.- Sintomatología.

2. 1. Toxoplasmosis Adquirida.....	31
2. 1. 1. Forma Oftalmológica.....	33
2. 1. 2. Forma Exantemática.....	39
2. 1. 3. Forma Cardiopática.....	40
2. 1. 4. Forma Ganglionar.....	41
2. 1. 5. Forma Meningoencefálica o Neurológica.....	44
2. 1. 6. Forma Pulmonar.....	46
2. 1. 7. Forma Hepática o Bazal.....	47
2. 1. 8. Forma Digestiva.....	48
2. 1. 9. Forma del Músculo Esquelético.....	49
2. 1. 10. Forma Endócrina.....	49
2. 1. 11. Forma Septicémica.....	50
2. 1. 12. Otras Formas.....	52
2. 2. Toxoplasmosis Congénita.....	52
2. 3. Toxoplasmosis Aguda en la Madre.....	55
2. 4. Toxoplasmosis Crónica en la Madre.....	59
2. 5. Abortos.....	62

CAPITULO 3.- Diagnóstico de Laboratorio.

3. 1. Exámenes Habituales.	
3. 1. 1. Hematología.....	64
3. 1. 2. Orina.....	65
3. 1. 3. Pruebas Funcionales Hepáticas.....	65
3. 1. 4. Líquido Cefalorraquídeo.....	65
3. 1. 5. Pruebas Serológicas.....	66
-Intradermorreacción.....	66
-Reacción del Test del Colorante.....	68

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

-Reacción de Aglutinación del Latex.....	71
-Reacción de Hemaglutinación Indirecta.....	71
-Reacción de Fijación de Complemento.....	72
-Reacción de Inmunofluorescencia.....	74
-Prueba de Lebistes Reticulatus.....	78
-Reacción de Hemaglutinación con Eritrocitos de Carnero	79
3. 1. 6. Métodos parasitológicos.....	80
CAPITULO 4.- Comparación de técnicas.....	83
CAPITULO 5.- Tratamiento.....	90
CAPITULO 6.- Conclusiones.....	107
BIBLIOGRAFIA.....	111

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO

Este trabajo presenta la compilación de características importantes sobre patología, diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis que, en la actualidad, está muy difundida en el mundo entero.

El estudio de las técnicas para su diagnóstico; el conocimiento de la más sensible, específica y práctica es el objetivo principal, ya que este parásito puede provocar: abortos, mortinatos y malformaciones congénitas en fetos, pudiendo causar hasta la muerte tanto en niños como en adultos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

La toxoplasmosis humana es una de las parasitosis que ha adquirido trascendental importancia especialmente por su alta frecuencia, la que alcanza en algunos países hasta el 80% de su población, como Alemania y Francia. (7, 11, 27)

La parasitosis humana por toxoplasma permaneció ignorada durante muchos años, hoy sabemos que ya existía desde hace más de una centuria, pues enfermedades como la Ataxia de Friederich descrita en 1861 y Sach en 1886, ambas catalogadas, con origen desconocido, al ser estudiadas en nuestros días, se ha demostrado en ellas la presencia y acción patógena de *Toxoplasma gondii* como el agente etiológico, con serologías positivas en porcentajes muy elevados. (35, 38)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Desde 1908, fecha en que se identifica su agente etiológico, hasta la actualidad han transcurrido algo más de setenta años. Durante este período se ha ido conociendo, aunque persisten numerosas lagunas, la biología del parásito productor, la gran difusión de la infección humana y animal, los mecanismos de transmisión, los diversos cuadros clínicos y, finalmente, su correcto diagnóstico y tratamiento.

No obstante, el clínico, al menos en nuestro medio, raramente piensa en la toxoplasmosis y por ello no suele diagnosticarla, quizá esta actitud es fruto, entre otras razones de considerar que es enfermedad benigna o asintomática y que las pruebas confirmatorias del diagnóstico, por su complejidad, sólo pueden hacerse en laboratorios especializados. Pero ambas cosas no corresponden a la realidad actual.

En efecto, la toxoplasmosis motiva a veces, cuadros graves e incluso mortales y, su índice en la mujer gestante, el aborto o la afectación fetal de diverso grado son muy frecuentes. Por otra parte, desde la introducción de las técnicas de fluorescencia el diagnóstico puede y debe ser confirmado por cualquier laboratorio de tipo hospitalario.

Las consideraciones anteriores, el creciente interés despertado por la toxoplasmosis, la necesidad de que el químico conozca ampliamente su diagnóstico para ayudar al médico en el campo de la patología, y el hecho de haber observado algunos casos; son los motivos que nos inducen a revisar ampliamente la literatura. (15)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO 1

GENERALIDADES

1. 1. HISTORIA:

El agente etiológico aunque quizá le observara antes, Laveran, fue individualizado como nuevo protozoo, en 1908 por Charles Nicolle en la Academia de Ciencias de Paris, el cual lo relacionó con un parásito hallado en frotis de sangre de bazo e hígado de un roedor llamado gondii o gundii. (15, 38)

El parásito fue considerado como un protozoario y por su semejanza con la Leishmania se le consideró como Leishmania gondii. (35, 37)

Posteriormente se dieron cuenta que por su morfología y biología se trataba de un nuevo género diferente a la Leishmania, por lo que lo denominaron "Toxoplasma gondii", nombre que obtuvieron de la palabra "TOXON" que significa "ARCO PARA FLECHAS" en razón a su forma arqueada y gondii por el nombre del roedor en que parasitaba. (15, 35) Casi al mismo tiempo, Splendore, halla un parásito similar en un conejo con enfermedad parecida a Kala-azar. (15)

Desde entonces, han reportado hallazgos del parásito en diversos animales (sobre todo en felinos) incluyendo al hombre. (25, 35)

Quizá el primer caso de toxoplasma en el hombre fue Castellani en 1913, quien lo observó; encontrando el parásito en las vísceras de un niño de Ceilán, pero se toma conciencia de la posible existencia de toxoplasmosis humana gracias a Jandu, quien en 1923 observa quistes parecidos al toxoplasma en la retina de un niño con Microftalmos izquierdo, Coriorretinitis bilateral, e Hidrocéfalo interno. (15)

Más seguridad se adquiere con Wolf Y Cowen al descubrir en 1937 el caso de una niña con Coriorretinitis y Encefalomicelitis. (1, 2, 6, 9, 12, 14, 25, 24, 32)

En 1927, se descubre que existe la toxoplasmosis congénita, por Magharringos Torres Estrada; encontrando el parásito en un niño recién nacido. (15)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gran avance para el correcto diagnóstico es el Dye Test o prueba del colorante, por Sabin y Feldman (1948), y después la fluorescencia directa, por Goldman; y la hemaglutinación, por Jacobs y Lunden (1957). (35)

En México las primeras observaciones sobre el *Toxoplasma gondii*, fueron hechas por Mooser (1923-1929) en exudado peritoneal de cobayos al estudiar cepas de *Rickettsias* de tifo. (15)

1. 2. MORFOLOGIA:

El *Toxoplasma gondii* es un protozooario con forma de media luna; arco, o banana; con un extremo agudizado y el otro menos estrecho y redondeado, con longitud de 4-7 micras y de 2-4 micras de ancho. Una membrana fina limita la masa del protoplasma, el núcleo se encuentra cerca del extremo menos agudizado; este parásito no permanece mucho tiempo libre puesto que es un parásito intracelular obligatorio, dentro de algunas células el parásito toma forma redonda que puede semejar a los amastigotes de los tripanosomátidos, pero sin blefaroplastidos; siendo así como se observa en los cortes histológicos de órganos infectados. (3, 17, 20, 27, 35, 41)

En el microscopio óptico sólo se distingue el núcleo, pero en el microscopio electrónico se observan diversos organelos; cuando el parásito se halla en estado libre, se distingue una membrana densa y refringente, que no se observa cuando el parásito se encuentra dentro de la célula. La pared está formada por una membrana externa continua de 25 A° aproximadamente de

ancho, un espacio refringente de 30-35 A° de distancia, y una membrana plasmática de 25 A° de espesor interrumpida en tramos pequeños.

La pared se introduce en el citoplasma, más o menos en la unión del tercio inferior con el medio, por su parte convexa, formando una pequeña vacuola que da origen a un órgano alveolado, con un orificio que se comunica con el exterior denominado Citostoma o Micropilo el cual tiene función respiratoria. (3, 16, 35)

El citoplasma es transparente, finamente granuloso, presentando una serie de estructuras: un Núcleo, redondo de 1-1.5 micras de diámetro situado en la parte media inferior, envuelto por una pared de doble membrana, dentro se encuentra el Nucleolo con gránulos de cromatina uniformemente repartidos. Encima del núcleo se encuentra el Aparato de Golgi.

Alrededor del núcleo está el Retículo Endoplasmático, con pequeños cuerpos redondos; los Ribosomas.

Además, existen Mitocondrias y Vacuolas esféricas repartidas por todo el citoplasma.

En el polo superior se distingue una condensación en forma de cono truncado llamado Sistema Conoide: de la base de éste parten dos sistemas de fibras, unas muy finas submembranas (8-10) separadas por espacios de 0.18-3 milimicras, llamadas Nervaduras Radiales; tienen función nerviosa y controlan los movimientos de la pared. Las otras más grandes y más gruesas,

cilíndricas, estoplasmáticas, osmófilas, uniformes en su estructura interna, son las llamadas Toxonemas, con forma de bastones (14-18) llegan hasta la parte media del parásito; éstas tienen función enzimática y digestiva por medio del conoide. Fig. 1. (16, 17, 35)

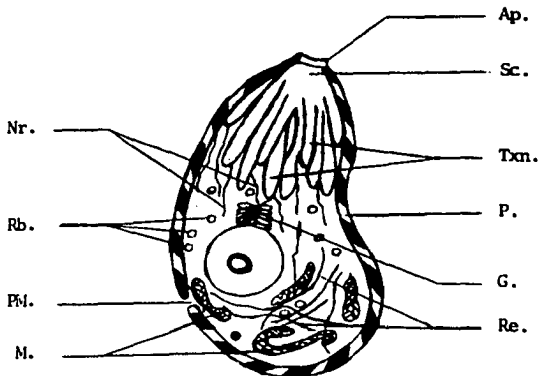
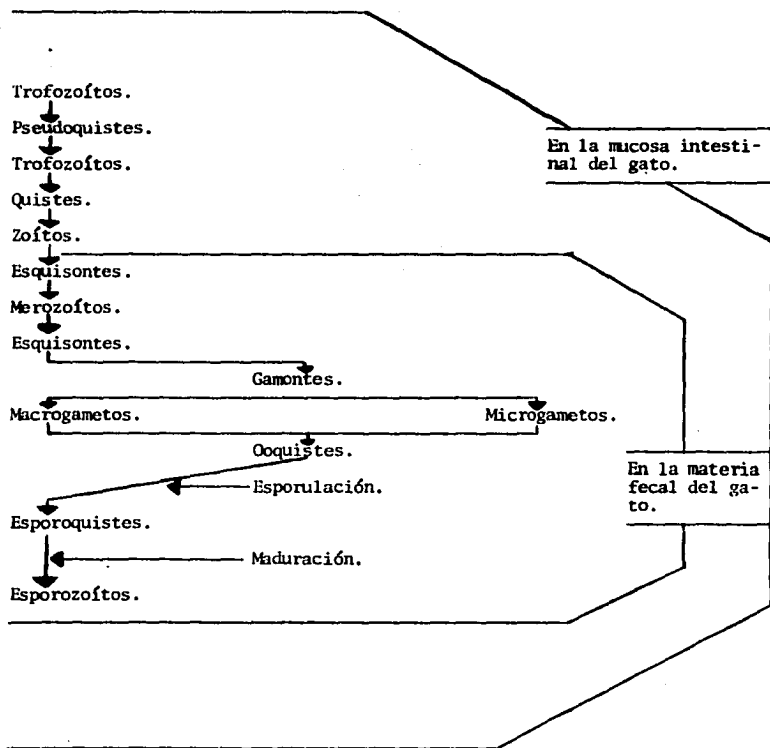


Fig. 1. Forma Vegetativa o Trofozoito del *Toxoplasma gondii*.

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| Ap.) Anillo Polar. | Re.) Retículo Endoplásmico |
| Sc.) Sistema Conoide | Nr.) Nervaduras Radiales. |
| Txn.) Toxonemas. | Rb.) Ribosomas. |
| P.) Pared de doble membrana. | Pm.) Micropilo. |
| G.) Aparato de Golgi. | M.) Mitocondrias. |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CICLO EVOLUTIVO DEL TOXOPLASMA GONDII:



Según Prekarski y Werner se pueden distinguir las siguientes formas evolutivas: Trofozoitos, Quistes o colonias terminales, Formas evolutivas descritas en la mucosa intestinal y materia fecal del gato. (17)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los trofozoítos son formas extracelulares del parásito con aspecto de media luna, miden de 2-4 micras de ancho y de 1-9 micras de largo poseen una membrana, un citoplasma homogéneo y refringente, el núcleo situado próximo al extremo obtuso, no permanece mucho tiempo libre puesto que es un parásito intracelular obligatorio, así las células del retículo endotelial que los contienen se denominan pseudoquistes. Ocupada una célula nucleada huésped por el toxoplasma, éste se multiplica dentro de ella colmando su capacidad por lo que estalla debido a la multiplicación repetida de los parásitos dejando en libertad 16 o más trofozoítos, cada uno capaz de invadir nuevas células. La repetición de este proceso causa focos de destrucción, pudiendo afectar cualquier célula de la economía, pero presentan predilección por el sistema retículo endotelial, las musculares, las del sistema nervioso central, incluyendo las de la coriorretina. Se pueden transportar solos, libres o incluidos en los leucocitos por el torrente sanguíneo, por los linfáticos o a través de las cavidades corporales. Así, la infección puede llegar a todos los órganos del huésped produciendo cuadros polisintomáticos. (17, 27, 41, 46)

La multiplicación y extensión continua puede afectar numerosos órganos del huésped.

Los quistes son formas de resistencia del parásito, se trata de una formación esférica con envoltura propia que confiere una resistencia especial mecánica y biológica, son pequeños, miden abajo de 100 micras de diámetro, cada uno puede tener miles de zoítos de toxoplasma, los cuales son similares pero más pequeños que los trofozoítos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La pared quística protege a los zoítos de los mecanismos de defensa del huésped. Asimismo, los quistes son resistentes al calor, frío, desecación, jugo gástrico y drogas antitoxoplasmas, no así, los trofozoítos, por lo que los quistes tienen gran importancia epidemiológica, persistentes por años o bien por toda la vida del huésped en forma latente pudiendo ser rotos por factores poco conocidos y precipitar una reacción inflamatoria local. (17, 41)

Por último, las formas evolutivas en la mucosa intestinal y en la materia fecal del gato, fueron descritas por Hutchinson en 1965, poniéndolas de manifiesto, infectando a este animal artificialmente por vía oral con toxoplasmas, estos animales fueron previamente parasitados con toxocara-catii, creyendo inicialmente que estos huevos llevaban incorporada una forma evolutiva de *Toxoplasma gondii*. Jacobs puso en duda este hecho, ya que transmitió oralmente toxoplasma con materia fecal de gato libre de parasitación por toxocara-catii, lográndose así establecer la identidad de los ooquistes. (17, 41, 42)

Estudios posteriores mostraron el conocimiento de las formas evolutivas del parásito que se desarrolla en el intestino delgado del gato, distinguiéndose dos fases: una esquizogónica, que comprende reproducción asexual y una gamagónica, que comprende reproducción sexual, la que culmina con la formación de un ooquiste, el cual esporula después de un proceso de maduración que tiene lugar fuera del intestino del gato, en las materias fecales del mismo, siendo éste un ciclo final esporogónico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los esporoquistes (y sus esporozoítos), son los que al ser ingeridos por mamíferos o aves pueden invadir su organismo y transformarse en trofozoítos, reanudándose así el ciclo evolutivo hasta terminar en la formación del quiste. (3, 17, 41)

1. 3. ETIOLOGIA:

El toxoplasma se reproduce por una división binaria peculiar; el parásito madre divide su núcleo en una primera etapa, después, replica el conoide a las otras estructuras, y posteriormente, por una especie de gemación interna, se individualizan los dos parásitos hijos, por lo cual se llama endodiogenia. Muchas de las estructuras del parásito madre no son tomadas por los parásitos hijos.

En el toxoplasma intracelular también hay reproducción esquizogónica, en la cual el parásito divide su núcleo varias veces; cada núcleo replica su conoide a otras estructuras, para finalmente, individualizar cada nuevo parásito.

La reproducción sucesiva, ya sea por endodiogenia o por esquizogonia, lleva a la producción de una gran masa de parásitos en la célula huésped, la cual se cubre de una capa quística originada por el huésped. A esta masa de parásitos, algunos autores le llaman quistes, pero generalmente se le llama pseudoquistes. Los pseudoquistes contienen muchos miles de trofo-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

zoftos. Se ha dado el nombre de taquizoitos a los trofozoitos que están dividiéndose activamente y bradizoitos a los que se encuentran en el pseudoquistes. Esto ocurre en las vísceras de muchos mamíferos y aves.

En el gato y algunos otros félidos, el parásito realiza su ciclo sexuado, durante el cual los trofozoitos invaden células del endotelio intestinal, en las que en lugar de formar pseudoquistes, evolucionan hasta microgametocitos o macrogametocitos. El macrogametocito elimina el globo polar, la meiosis, convirtiéndose en macrogameto, que equivale a óvulo; y el microgametocito da origen a cuatro microgametos, cada uno con núcleo aploide. El macrogameto es fecundado por el microgameto y así se origina el huevo que pronto se enquista. En el caso de las coccideas, el huevo enquistado se llama ooquistes; tienen originalmente un blastómero que se divide en dos esporoblastos, y cada uno de éstos se divide en cuatro células con su núcleo, llamadas esporozoitos. La gametogenia ocurre en la luz intestinal por lo que el ooquistes es expulsado por las heces del gato; por lo tanto, este mamífero es el huésped definitivo. EN cambio, casi todos los otros mamíferos son huéspedes intermediarios. En sentido biológico, la toxoplasmosis es una parasitosis intestinal del gato. (3, 35)

1. 4. TRANSMISION:

La transmisión de la toxoplasmosis es muy variada, por lo cual la adquisición de esta enfermedad en el hombre no está bien aclarada. La fuente principal de la infección es la de los animales entre los que está muy

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

difundida, ya que se ha demostrado en muchos mamíferos, aves, e incluso peces y reptiles. Así Perrin y colaboradores la encuentran en el 87% de las ratas salvajes, las cuales podrían actuar de reservorio. Según Frankhauser, se halla afectado el 3% de los perros. También es frecuente la infección de animales con cuya carne nos alimentamos; en la oveja se señala una serología positiva hasta del 72%, en la vaca hasta del 43%, y en el cerdo hasta el 30%. La toxoplasmosis animal suele ser asintomática. (3, 15, 16)

Se estima que la ingestión de carne o productos como la leche o el huevo de animales enfermos, no congelados o calentados insuficientemente, es uno de los mecanismos más frecuentes de contagio.

Cuanto mayor es el contacto del hombre con los animales más probabilidades hay de que adquiera la infección, ya que su saliva puede contener toxoplasmas. Así, el porcentaje de positividad de la toxoplasmina en estudiantes de medicina fue menor que en los de veterinaria y dentro de éstos aún fue mayor en los procedentes del medio rural. Del Rey Calero y colaboradores hallan positividad en hemaglutinación en el 47-72% de habitantes del interior de la provincia de Cadiz y sólo en el 26-71% de los del litoral entre los 21-25 años; lo relacionan con el comienzo del trabajo agrícola-ganadero y por consiguiente mayor contacto con los animales en los primeros, mientras que en los segundos suele ser industrial o pesquero. También Price encuentra en medio urbano relación estadística significativa entre incidencia de toxoplasmosis y posesión de perro o/y gato. (15)

Los anteriores mecanismos explican el contagio de los animales car

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

nívoros, pero persiste una gran laguna para explicar el de los herbívoros. En este sentido, al considerar al gato, y quizá en el futuro a otros animales huéspedes específicos, los oocistos eliminados por sus heces estarían al alcance de otros animales y al ingerirlos contraerían la infección. (15)

No ha sido confirmada la hipótesis de Hutchinson de que la transmisión de toxoplasmosis a ratones mediante ingestión de materia fecal del gato que previamente había sido infectado por *Toxocara cati* era debida a este nemátodo. En efecto, Jacobs y Melton y después el propio Hutchinson y colaboradores lograron también dicha transmisión sin infectar al gato con *Toxocara cati*. Se ha descrito algún caso como accidente de laboratorio por mordedura de animales enfermos, por pinchazo de aguja o aspiración de productos contaminados, o sin poder precisar el modo de infección. (15)

De gran importancia es el contagio en el seno materno, creyéndose que los parásitos atraviesan la placenta de un modo activo. Algunos suponen que la infección se hace a merced de pequeñas lesiones en las vellocidades coriales, mientras que para otros autores los toxoplasmas, liberados por ruptura de las células coriales parasitadas, podrían pasar a la circulación sin existir lesión alguna en las vellocidades coriales. (15, 16, 27, 46)

La verdad es que el toxoplasma es el único protozoario conocido, hasta ahora, capaz de atravesar la barrera placentaria y; por lo tanto, de infectar al producto de la concepción dentro del claustro materno. La toxoplasmosis puede manifestarse de inmediato, al momento de nacer, en estado latente por días, meses y aun por 2 ó 3 años. (46)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se sabe que la toxoplasmosis no es hereditaria, sino que se adquiere durante el desarrollo embrionario, o en el momento del alumbramiento. Por lo tanto, la llamada Toxoplasmosis Congénita no es sino forma adquirida durante el desarrollo embrionario, o en el momento del parto. (46)

En la toxoplasmosis congénita, los agentes patógenos, circulantes en la sangre materna, llegan a localizarse en los espacios intervellosos de la placenta, produciendo un foco infeccioso; de allí pasan luego a los vasos de las vellocidades coriales y entonces invaden al feto. (46)

Los toxoplasmas localizados en la mucosa y en el tejido muscular de la matriz, pueden penetrar a través de las membranas del huevo al líquido amniótico, invadiendo los tejidos del feto. (46)

En el producto intrauterino sólo se ha demostrado la transmisión de la madre al hijo a través del cordón umbilical o la infección del feto en el momento del parto, a partir de los focos placentarios. (46)

La experiencia de autores como Sabin y Feldman favorecen la tesis de que la mujer no transmitía la dolencia a hijos nacidos posteriormente; es decir, que la transmisión congénita se daba cuando la madre adquiría la enfermedad durante la gestación. (16, 27)

Sin embargo, posteriormente, otras experiencias señalan que cualquier gestación puede ser infectada por estallido de los pseudoquistes o ~~quistes~~ cuando los anticuerpos han descendido en la madre (recidiva por in-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

fección endógena). Hemos encontrado así a un gran número de madres que han tenido no solamente un hijo con trastornos atribuidos a toxoplasmosis y comprobados como tales, sino que, en embarazos posteriores, han dado a luz hijos con trastornos idénticos, no obstante haber transcurrido períodos de más de dos años con relación al último parto, y en ocasiones, en la madre se ha presentado placenta previa por esta causa. (16, 27, 47)

Se ha sostenido que la supervivencia del parásito es posible en ciertos artrópodos, pulgas y piojos, y que la picadura de la garrapata es susceptible de determinar una infección aguda. De este modo existiría la contaminación por las formas vegetativas, gracias a un huésped intermedio (contaminación indirecta). Pero esta opinión es refutada por la mayoría de los autores que sostienen que los artrópodos no parecen desempeñar ningún papel en la transmisión de la enfermedad a los humanos. (16, 25)

Otras posibilidades de contagio interhumano son más raras. Así, en el principio pueden tener lugar por transfusión de sangre de sujetos con parasitemia precoz o incluso tardía, cuya existencia ha comprobado Miller y colaboradores, y desde luego, por la implantación de órganos como se ha señalado en tres transplantes de riñón y en un cardíaco. (15)

Experimentalmente se puede transmitir la enfermedad por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, y a través de las mucosas, así, como por la piel. Estos últimos mecanismos son de gran valor práctico, puesto que indican que la infección puede adquirirse por vía bucal, al consumir alimentos contaminados con las formas quísticas, las cua-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

les son destruidas por los jugos digestivos, en cuyo caso los parásitos son liberados y como pueden resistir por unas horas la digestión son capaces de producir la infección. Sin embargo, las carnes infectadas, no pueden ser la mayor fuente de aquélla, porque se ha demostrado, mediante estudios epidemiológicos, que en ciertas regiones los vegetarianos presentan una mayor incidencia que el resto de la población. Así hay alta prevaencia de infección en Tahití, donde la carne, aparte de que se come bien cocida, casi no entra a formar parte de la dieta. La misma prevaencia de la enfermedad se recoge en la India, donde el consumo de carne es nulo. (14, 16)

Lo importante de saber que la infección oral es posible, es que la infección de toxoplasmas muertos por cocción de las carnes en que se encuentran, determinaría la producción de anticuerpos. Ello explicará los títulos bajos de los mismos en la población general, sin signos de enfermedad. (16)

Una fuente importante de transmisión parece ser, según Garnham, la introducción del parásito en heridas de la piel de carniceros u otros manipuladores de animales. Este hecho fue confirmado en un trabajo de pesquisa de la enfermedad por medio de la intrademo-reacción con toxoplasmina en 131 trabajadores de abarrotes y carnicerías. La lectura fue realizada a las 48 y 72 horas, y el resultado obtenido fue del 45% de positividad, porcentaje mayor en 11% que el encontrado en la población general. (16)

Thalhammer piensa que se puede transmitir la toxoplasmosis por la ingestión de la leche de vaca.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sin embargo la mayoría de los autores considera el papel de los quistes como el más importante en la transmisión de la enfermedad. (16)

1. 5. PATOGENIA:

La infección por toxoplasma en el hombre da lugar a cuadros clínicos muy variados, según la edad de los pacientes, el mecanismo de contagio y las localizaciones predominantes.

No se conoce con exactitud la duración del período de incubación aunque probablemente oscile de algunas semanas a varios meses. Se han seguido casos desde la infección accidental en el laboratorio hasta la aparición de los primeros síntomas, lo que ocurre entre los 8 y 12 días. Jacobson (1953) reportó que un hombre cayó enfermo con fiebre y cefalea, diez días después de comenzarle una linfadenopatía a su hijo y ambos tenían altos títulos de anticuerpos antitoxoplasmas. (16)

Es destacable la elevada frecuencia de formas subclínicas y asintomáticas en el adulto, lo que presenta un grave problema sanitario, por la aparición de la toxoplasmosis congénita transmitida de la madre al feto por vía placentaria, que casi siempre se manifiesta en forma clínica y aproximadamente en una cuarta parte es grave, claro, dependiendo esto de la idoneidad de sus tejidos para el desarrollo del parásito. (3, 16)

En cuanto a la infección adquirida en el laboratorio.- suele ser

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de curso grave. (16)

Tras la entrada del toxoplasma se produce afectación de los ganglios linfáticos regionales seguida de la generación hematogena. 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, liberando toxoplasmas que invaden nuevas células. El ciclo se repite hasta la aparición de anticuerpos, momento en 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 el descenso de anticuerpos surge la reacción 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 placenta donde producen lesiones necróticas e invaden después la circulación fetal. Para Remington, la persistencia de quistes en el útero de animales y mujeres pueden explicar también la infección del feto; durante el embarazo se romperían los quistes por distensión del tejido uterino y los toxoplasmas liberados invadirían la placenta de modo directo o transportados por los leucocitos. (15)

No parece haber inmunidad natural contra el toxoplasma, en cambio,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

hechos de experimentación y de observación revelan que la inmunidad es el resultado de la actuación de un doble factor humoral y celular. Dentro del primero, se incluyen los anticuerpos de un factor antitoxoplasma termolábil. Dicho factor fue hallado en diversos mamíferos normales y considerado diferente del anticuerpo específico, comprobándose más tarde que corresponde a una inmunoglobulina de rápida movilidad y otras características distintas de los anticuerpos (IgM). El segundo factor humoral corresponde a los anticuerpos de tipo específico, que persisten años o quizá toda la vida del huésped, máximo si también lo hace la convivencia de éste con el parásito pero por sí mismo parecen insuficientes para producir inmunidad tan completa y permanente que impida la reinfección. Así, Hultdt observa que los conejos vacunados con toxoplasmas muertos desarrollan gran cantidad de anticuerpos circulantes, pero mueren si se les inocula más tarde toxoplasmas vivos. (16)

La inmunidad celular específica ha sido demostrada por Frenkel al lograr transferirla mediante células de bazo y ganglios linfáticos de hamster infectado con toxoplasma.

Estos resultados y los de Hultdt sugieren un mayor papel de las células en la resistencia al toxoplasma, en relación al anticuerpo circulante, y pueden dirigir las investigaciones a aumentar la resistencia celular en pacientes humanos, evitando así infecciones letales. (15)

Sabin considera que existen tres tipos de toxoplasmosis humana:
-Tipo congénito o infantil, que determina una acentuada destruc-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ción en el sistema nervioso central.

-Tipo adolescente, que cursa como una encefalitis aguda atípica, sin síntomas meníngeos, sin afectar a los nervios craneales y de evolución fatal.

-Tipo adulto, semejante a una fiebre maculosa que afecta precozmente al aparato respiratorio. (16)

La clasificación de Adams, Kabler y Cooney establece las siguientes formas:

Debido a que la toxoplasmosis congénita es, a menudo, grave en su pronóstico, y por la trascendencia de diagnosticarla oportunamente en la madre, es por lo que vamos a considerar esta forma de infección brevemente.

-TOXOPLASMOSIS CONGENITA:

Quando la infección se desarrolla en el feto durante el embarazo, la enfermedad que afecta a la madre permanece latente y la benignidad de la toxoplasmosis materna parece oponerse en su gravedad a la del niño.

Quando el producto de la gestación ha sido infectado tempranamente, y dependiendo de mayor a menor virulencia de la cepa del toxoplasma, la enfermedad puede pasar antes del nacimiento todos los períodos y el niño puede nacer curado con anticuerpos propios. Puede nacer con secuelas, éstas pueden ser graves o definitivas, como macroencefalia, microencefalia, manifes-

taciones neurológicas, trastornos de la médula espinal, etc.

Se ha comprobado que cuando el niño nace en el período parasitémico, sus síntomas son los de una infección aguda generalizada, con ictericia franca y hepatoesplenomegalia:

T. de Reactivación: Por enfermedad que afecta al Sistema Reticuloendotelial. }
 Hodgkin.
 T. B. C.
 Leucocitos.

T. Primaria.	Polisintomática preferente aguda febril.	}	Exantemática.	}	Aguda.
			Cerebral.		
			Pulmonar.		Crónica recidivante.
			Enéfrica.		Crónica no recidivante.
			Linfadenitis.		
	Oligosintomática preferente.		Retinocoroiditis.		
			Otras.		Miocarditis.
					Hepatitis.
					Miositis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T. Congénita.	Quadros agudos con síntomas neurológicos.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Encefalomiелitis. 2) Hidrocefalia. 3) Convulsiones. 4) Coriorretinitis. 5) Calcificaciones cerebrales. 6) Microcefalia. 7) Anencefalia. 8) Microftalmia.
	Quadros agudos con lesiones viscerales.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Neumonía. 2) Miocarditis. 3) Hepatomegalia. 4) Esplenomegalia. 5) Ictericia.
T. Adquirida.	Quadros agudos con síntomas neurológicos.	Encefalitis.
	Quadros agudos con síntomas viscerales.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Neumonía. 2) Exantema. 3) Enteritis.

T. Subclínica: la mayoría.

Otras veces se presentan manifestaciones hemorrágicas y erupción cutánea, malformaciones, etc.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Esta forma parasitémica es generalmente mortal, debido a las manifestaciones cardiacas, pulmonares o digestivas que la acompañan.

Si la infección acontece durante el período fetal, y los pseudoquistes están en el útero o localizados en la placenta y por ruptura invaden por vía hematogena, es decir, a través del cordón umbilical al embrión, entonces la enfermedad se encuentra todavía activa y el producto nace poniendo de relieve la participación encefálica. Este período ha sido denominado secundario y se caracteriza por presentar principalmente manifestaciones nerviosas que corresponden a la encefalitis en evolución: trastornos psicomotores, ataques epilépticos, lesiones cerebro-óculo-medulares y pulmonares.

Quando la infección sucede poco antes del nacimiento, el producto no presenta trastornos porque la enfermedad se encuentra en período de incubación.

En tal circunstancia, es después del nacimiento que el niño puede presentar: Hidrocefalia, manifestaciones neurológicas, calcificaciones intracraneales, síntomas oculares. Como en este caso la sintomatología aparece tardíamente, corresponde a una toxoplasmosis latente (terciaria), dependiendo tanto de la gravedad como del tiempo de duración. (16)

Roch describe tres tipos de latencia:

1.- Latencia Aparente, donde no existen datos clínicos, radiológicos, ni oftalmológicos y las reacciones hasta ahora conocidas, pueden ser

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

negativas; pero después de corto tiempo pueden hacerse positivas, encontrándose entonces algunos síntomas o signos, principalmente pulmonares y oculares.

2.- Latencia Subclínica.- No existen datos clínicos precisos, radiológicos ni oftalmológicos de toxoplasmosis; pero las reacciones biológicas son positivas.

3.- Latencia Clínica.- Sin datos anamnésticos precisos, pero con la existencia de trastornos oculares y cerebrales, así como malformaciones congénitas. Las pruebas biológicas son positivas a altos títulos.

Existen además algunas formas atenuadas, que se presentan con ictericia neonatal, a veces se acompañan de adenopatías y de hepatoesplenomegalia; su pronóstico es generalmente bueno dependiendo de las secuelas oculares y nerviosas.

Se han descrito otras formas llamadas monosintomáticas, que se reducen a la presencia de uno de los síntomas, indistintamente, de la fase terciaria.

La gravedad de la enfermedad varía, con invasión del feto. Así, ésta debe ser más benigna cuanto más tarde se presente, digamos en las postrimerías del embarazo, debido a que el feto ha empezado a elaborar sus propios anticuerpos neutralizantes que inhibirán la acción del toxoplasma. Son también, importantes factores patogénicos a considerar, la rá-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pida elaboración de anticuerpos por parte de la madre; la transmisión de los mismos al feto; la resistencia del organismo fetal a los parásitos y a la virulencia de la cepa del toxoplasma infectante.

-FORMAS CLINICAS ADQUIRIDAS:

Desde el punto de vista clínico hablamos de una toxoplasmosis postnatal que puede ser adquirida por el niño o por el adulto.

1.- Toxoplasmosis Postnatal Adquirida por El Niño.- En estos casos los síntomas clínicos aparecen repentinamente en niños de varios años de edad. El cuadro clínico tiene mucha semejanza al de las formas congénitas con la diferencia de que en las formas adquiridas la evolución es a menudo más rápida. La muerte puede sobrevenir en 24 horas. Si los niños no mueren les queda un retardo en el desarrollo mental. Tales casos fueron descritos por Sabin, Nutt, Zuelzer y colaboradores. A menudo curan sin recidivas en uno o dos meses.

Si las manifestaciones se ponen en evidencia durante el primer año, la clasificación puede presentar cierta dificultad porque evoluciona con el cuadro de encefalitis febril a fin a la congénita. Comienza de un modo tórpido con cefalalgia, vómitos, estupor pseudotumoral y convulsiones. A ello suele sumarse la presencia de signos extrapiramidales a veces parkinsonismos y de coriorretinitis. En estos casos los exámenes inmunológicos de la madre pueden aclarar el diagnóstico.

2.- Toxoplasmosis Adquirida del Adulto.- La enfermedad puede ser

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

grave y mortal en pocos días o bien inaparente, pero siempre evolutiva. Hay que distinguir entre estado consecutivo a infección por toxoplasmas y toxoplasmosis. El primero corresponde a infección y la segunda a enfermedad, de la cual existen tres períodos.

La enfermedad clínica puede ser aparente o inaparente en algunos de estos estados, considerándose a éstos últimos latentes.

-Período de Infección Aguda.

Es un período de parasitosis generalizada. El toxoplasma se multiplica en un punto que lo denominamos de inocua (chancro cutáneo de inoculación intradérmica, según Desmonts)

Después de producido el crecimiento en el sitio de entrada, los parásitos proliferan, pasan a la sangre y vasos linfáticos donde pueden encontrárselos después de cuatro horas de inoculación.

La parasitemia depende de la virulencia de la cepa y del número de parásitos inoculados. Las células invadidas se llenan de parásitos, y éstos se reproducen varias veces al día, e invaden nuevas células tan pronto ocurre la lisis de las ya invadidas. La parasitemia persiste durante el estado agudo y desaparece cuando aparecen los anticuerpos.

La infección gana así la mayoría de las vísceras, y los órganos más frecuentemente afectados son los ganglios, ojos, cerebro, pulmones, hígado, bazo, músculos, etc.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

-Infección Subaguda.

Si el individuo resiste a la parasitemia generalizada, se inmuniza, de donde surge la destrucción de las formas vegetativas.

En animales de laboratorio, dependiendo de su tamaño y la vía de inoculación, aparecen anticuerpos durante las tres primeras semanas de infección. Coincidiendo con ella hay, primero una disminución y, posteriormente, un cese de la parasitemia. Luego los organismos proliferantes decrecen gradualmente en las vísceras extraneuronales y solo eventualmente son encontrados fuera del sistema nervioso central. (En el cerebro y el ojo; sin embargo, ellos pueden seguir proliferando por un período largo de años).

Esto es, probablemente, debido a una falla de niveles de anticuerpos que no logran penetrar las barreras sangre-cerebro y sangre ojo.

Las formaciones quísticas aparecen a partir de la segunda semana, y al parecer no tienen reacción celular a su alrededor.

-Infección Crónica.

En este período no hay formas vegetativas, sino solamente quistes. Habitualmente el cerebro resulta ser el sitio de infección residual, además del hígado, bazo, músculos y sistema retículoendotelial.

De otra parte, algunas cepas de toxoplasma aparecen capaces de proliferación prolongada en sitios como el ojo, corazón útero, a pesar del hecho de formar quistes al mismo tiempo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La cuestión de si se trata de un estado subagudo, un estado subagudo prolongado o un estado crónico, no es posible afirmar en el presente. La diferencia entre infección subaguda y crónica es a veces difícil de definir, razón por la que se ha estado denominando ambas formas bajo el término de enfermedad crónica. (16)

1. 6. PATOGENESIS:

1. 6. 1. Estado Agudo.

Está caracterizado por infección intracelular, lisis e invasión de nuevas células. Eventualmente se encuentran pequeños focos necróticos con intensa reacción celular a su alrededor.

1. 6. 2. Estado Subagudo y Crónico.

Podríamos decir que es el mismo proceso que ocurre en el estado agudo, pero más lento. Además se ha pensado que en la lisis de los parásitos, de las células, y posiblemente de los quistes en tejidos sensibilizados, pueda determinar intensa reacción inflamatoria. Actualmente, gracias a los trabajos de Weinman y Klatcko (1950), la toxina del *Toxoplasma gondii* toxotoxina se ha descubierto en los animales infectados con formas vegetativas de toxoplasmas. (16)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO 2

SINTOMATOLOGIA

2. 1. TOXOPLASMOSIS ADQUIRIDA:

En la toxoplasmosis adquirida pueden ocurrir diferentes manifestaciones clínicas. Hay un amplio espectro de síntomas que va de la linfadenopatía subclínica hasta la neumonitis aguda fulminante y la encefalomielitis de determinación fatal.

La sintomatología será descrita de acuerdo a los diversos sistemas afectados, a causa de que las manifestaciones leves y agudas de la enfermedad pueden ser atribuibles a una infección en cualquiera de estos sitios.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La severidad es probablemente el resultado de la virulencia de la cepa y de la sensibilidad del huésped, más bien que del tropismo tisular de ciertas cepas. La virulencia de la cepa es correlacionada con la mayor invasibilidad y su mayor rapidez de reproducción. (44)

El cuadro clínico no es nada característico, unas veces se presenta con cefalea y astenia, otras con dolores musculares y cefalea simulando un proceso gripal. En ciertos casos adoptará formas viscerales más localizadas, de tipo retículo-histiocitario, bronconeumónico, miocárdico o cerebral. Finalmente, los parásitos pueden localizarse y multiplicarse en diversos órganos sin causar lesiones aparentes. (16) Por este hecho, la sintomatología debe ser analizada o clasificada por la preferencia del sistema afectado. (3, 16)

Formas Clínicas Adquiridas:

- 1.- Forma Oftalmológica.
- 2.- Forma Exantemática.
- 3.- Forma Cardiopática.
- 4.- Forma Ganglionar.
- 5.- Forma Meningoencefálica o Neurológica.
- 6.- Forma Pulmonar.
- 7.- Forma Hepática y Bazal.
- 8.- Forma Digestiva.
- 9.- Forma del Músculo Esquelético.
- 10.- Forma Endócrina.
- 11.- Forma Septicémica Generalizada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

12.- Otras Formas.

2. 1. 1. FORMA OFTALMOLOGICA:

La toxoplasmosis en su forma ocular es de gran importancia pues no basta con diagnosticarla y tratarla, se debe tomar en cuenta que la gran mayoría de los autores describen estas lesiones como irreversibles desconociéndose el por qué. (12, 34, 35, 46)

Actuales estudios nos indican que nos debemos auxiliar con estudios de fondo de ojo, pruebas de laboratorio, edad del paciente, para conocer si la lesión es congénita o adquirida, o bien si es recidiva de un proceso tardío. (9, 34, 35)

Consideramos el daño ocular como el hallazgo más común en la enfermedad congénita, tanto así, que aproximadamente el 80% de los pacientes tienen lesiones de coriorretinitis. Entre los adultos la enfermedad ocular persiste como residuo de la enfermedad adquirida durante el embarazo, y como localización focal de la toxoplasmosis adquirida. Sin embargo, se ha discutido durante mucho tiempo la existencia de muchas formas, debido a que las lesiones oculares de la toxoplasmosis adquirida no tiene ningún carácter específico. Por lo general es imposible identificar el parásito a partir de las lesiones, salvo en los casos en que se realiza la enucleación del ojo.

No obstante, existe duda acerca del daño que puede sufrir el ojo en la enfermedad adquirida, la incriminación del toxoplasma, como causa de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

uveitis del adulto está basada en los siguientes puntos:

-Los estudios estadísticos acerca de la prevalencia de anticuerpos contra el toxoplasma en grupos con o sin uveitis.

-El aislamiento del parásito de ojos enfermos reportado por algunos autores.

-El hallazgo histológico de organismos semejantes a toxoplasma en ojos nucleados y la existencia de una correlación positiva, con cualquiera de los métodos indirectos utilizados para el diagnóstico de toxoplasmosis.

-Los estudios de doble control con tratamiento.

-La aparición de coriorretinitis en casos probados de toxoplasmosis sistémica.

La evolución de cualquiera de estos puntos incide sobre el desarrollo del concepto de que el título de la reacción de coloración puede ser bajo en la enfermedad crónica ocular. La reacción de fijación de complemento, según algunos autores, no es de utilidad en estas circunstancias. Esto fue probado en un caso crónico con títulos descendidos; sin embargo, se aisló el parásito.

Quando se trata de una forma ocular pura, constituye siempre una complicación de una forma benigna de la enfermedad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las formas oculares están caracterizadas por una sintomatología distinguida por recaídas. Esta evolución puede explicarse mediante la ruptura de los quistes; de este modo los fenómenos alérgicos que se desencadenan provocan brotes inflamatorios en las lesiones antiguas.

Por tanto, nosotros sostenemos que la infección del ojo parece ser el resultado de una infección residual (toxoplasmosis crónica).

La aparición de lesiones de coriorretinitis ha sido descrita a propósito de la enfermedad congénita, en la que se estableció que la etiología era definitivamente toxoplasmósica. Por la existencia de prevalencia de anticuerpos, al diagnóstico de la toxoplasmosis en el adulto es más difícil.

Estamos acostumbrados a ver lesiones activas que aparecen como focos amarillos o blanquecinos en el fondo del ojo. Estos tienen bordes elevados, edematosos, rodeados por zonas hiperémicas. Pueden estar presentes en el vítreo, depósitos de exudados que ocurren en el fondo. Las lesiones activas aparecen en lugares donde la retina ha sido destruida, por lo que la coroides y la esclera son visibles.

Alrededor de estas áreas hay depósitos de pigmento procedente de la retina destruida. Los vasos coroides pueden atravesar la base de la lesión. Algunos autores sostienen que la lesión congénita es bilateral. En el adulto sólo un ojo puede tener cualquier ubicación, pero frecuentemente en los niños son perimaculares.

En los adultos, dependiendo de la posición y actividad de las lesiones, el paciente puede presentar marcada pérdida de la visión central, debido a que existe una lesión perimacular, o bien visión borrosa, debido a exudados acumulados en los focos periféricos. El exudado puede hacer difícil o imposible la visión del fondo ocular.

Los síntomas y signos asociados pueden incluir inyección periférica, fotofobia, dolor ocular y epéfera. En la cámara anterior pueden aparecer células, copos y precipitados.

Según Goldman (1960), el que no se produzca un aumento generalizado del título en las reacciones serológicas indica que el proceso ocular constituye el indicio del único foco activo en el organismo.

Se ha seguido el criterio de Woods (1956), para catalogar dentro del grupo de las coriorretinitis por *Toxoplasma gondii* a las lesiones encontradas en los pacientes:

-Presencia de lesiones cicatriciales del fondo del ojo, compatible con el concepto actual de alteraciones oculares para toxoplasmosis.

-Positividad de la reacción de fijación de complemento. Esta reacción no tiene ninguna utilidad en estas lesiones, se prefiere utilizar la hemaglutinación indirecta.

-Ausencia de otro tipo de enfermedad granulomatosa a la cual puede atribuirse la lesión ocular.

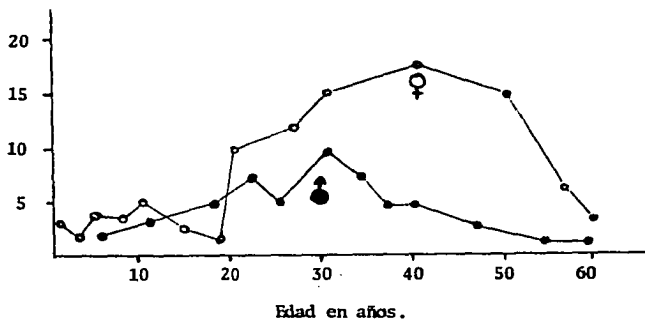
Las coriorretinitis por toxoplasmosis que con mayor frecuencia

encontramos son:

- 1.- Coriorretinitis adquirida durante el embarazo y con recaídas tardías.
- 2.- Coriorretinitis cicatricial, adquirida durante el embarazo.
- 3.- Coriorretinitis adquirida después del parto.

La forma ocular de toxoplasmosis constituye el 52% en la casuística. Su distribución por edad y sexo es la siguiente:

No. de Casos.



Se ha comprobado que en las infecciones acontecidas al final del embarazo se presentan en el momento del nacimiento o lo que es más frecuente, poco tiempo después de los dos o tres años. (44)

Las lesiones que se presentan en forma adquirida son: Queratitis parenquimatosa, Conjuntivitis (generalmente por accidentes de laboratorio),

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Iridocoroiditis, Iridociclitis (rar), Neuritis óptica (dolor) y algunos autores describen la presencia de quistes a nivel de nervio óptico pero han sido descritas y seguidas con mayor frecuencia las Retinocoroiditis y las Uveitis.

Esto nos ilustra el alcance y variedad de problemas causados por la toxoplasmosis y su acción: reflejo de la pérdida de la visión dado por esta enfermedad, ya que después de tratamientos continuos, el paciente tiende a perder la visión, muchos de estos pacientes conservan la visión periférica y pueden ser considerados ciegos en el sentido legal, ya que conservan una visión de 20/200 o menos en el mejor de los casos, pero si la lesión es central, la pérdida de la visión es grande, especialmente si se adquirió en la niñez.

Tipos de Lesión:

1. Foco de coriorretinitis cicatricial en rosetas.
2. Foco de coriorretinitis en la mácula.
3. Foco central de coriorretinitis en la mácula.
4. Coriorretinitis cicatricial central.
5. Foco reciente central de coriorretinitis (recidiva)
y foco cicatricial antiguo.
6. Dos focos yuxtapuestos de coriorretinitis, uno congénito y uno recidivante.

2. 1. 2. FORMA EXANTEMÁTICA:

Para algunos autores forma parte del cuadro clínico de la forma septicémica y para otros puede presentarse en forma aislada. (9, 34)

En los casos de infección de laboratorio, fase que se ha podido confirmar y seguir, el período de incubación fue de una a dos semanas, con inicio del cuadro súbito con calofríos, fiebres, diaforesis profusa, malestar general, dolores musculares y articulares, entre el tercero y el cuarto días aparece el exantema que por lo regular coincide con la desaparición de la fiebre. (34, 44)

El exantema presenta, al principio, forma de mácula redonda de color rosado, ligeramente elevada o mácula papulosa o de aspecto morbiliforme que suele confundirse con rubeola o mononucleosis infecciosa; respeta el cuero cabelludo, las palmas de las manos y las plantas de los pies, a veces pueden aparecer pequeñas vesículas conteniendo un líquido claro y hemorrágico, el exantema puede ser difuso semejante al de muchas rickettsiosis o tifo, predominando en el tronco, el abdomen y cara externa de los miembros; a veces estos elementos se hacen confluentes formando grandes placas semejantes a la fiebre manchada o se asemejan a manifestaciones de tipo alérgico medicamentosos, aunque en este caso no son lesiones pruriginosas. (34)

Esta forma es por lo general, la denominación de una existencia grave de toxoplasmosis y se acompaña de otros síntomas: hepatoesplenomegalias, poliadenopatías, exantema conjuntival y bucal; síntomas de menin-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

goencefalitis; neumonitis; síntomas cardiacos; dolores anginosos; muchos autores reportan miositis.

El diagnóstico se hace difícil y con frecuencia se piensa en tifus exantemático.

El cuadro hemático muestra anemia hipocrómica, microcitosis, poiquilocitosis. La serie blanca se caracteriza por leucocitosis, rara vez por polinucleosis; la eosinofilia es inconstante.

La evolución por regla general es grave, se admite que en un 85% es mortal.

2. 1. 3. FORMA CARDIOPATICA:

Pinkerton y Weimann describieron por primera vez (1940) la toxoplasmosis adquirida, encontrando el parásito en el miocardio. (27)

Posteriormente han aparecido otros casos y no parece ser tan rara como se afirmó al principio.

En las formas agudas y generalizadas se ha aislado al toxoplasma del músculo cardiaco.

En casos asintomáticos también se ha hallado el parásito en el co

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

razón como lo presenta Tonlinson (1945) en miocarditis y cardiomegalia. (43)

En los casos agudos, el miocardio es invadido por el parásito y se producen lesiones inflamatorias focales. En estadios pueden verse quistes sin reacción celular.

Sin embargo, la reacción etiológica de la miocarditis no ha sido todavía definitivamente probada, aunque en muchos casos se ha aislado el toxoplasma de estos corazones. La demostración de miocarditis toxoplásmica debe fundamentarse en estudios extensos, tanto en el campo anatomoclínico como en el epidemiológico y experimental.

Una explicación que se pudiera dar para los casos con cardiopatía es que posiblemente, por alteraciones de los mecanismos definitivos, puedan romperse los pseudoquistes y liberarse formas proliferativas capaces de originar una reacción inflamatoria en el corazón.

Para aclarar ciertos aspectos todavía oscuros, es necesario incluir el estudio serológico seriado para toxoplasmosis en aquellas cardiopatías de origen hasta hoy desconocido. (44)

2. 1. 4. FORMA GANGLIONAR:

La lingoadenopatía es el hallazgo más común en la enfermedad adquirida, (44) descrita por primera vez por Magnusson y Wahlgren (1948) con-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

firmada, más tarde, por Gard y Magnusson (1950). (35)

Esta se caracteriza por una forma ganglionar con fiebre, astenia, irritabilidad, fatiga, cefalea, dolores retroauriculares, mialgias, artralgias de las pequeñas articulaciones de los pies y de las manos, diaforesis, erupción cutánea, inflamación de las amígdalas, en ocasiones confundiendo con una amigdalitis bacteriana, haciéndose acompañar todo esto con trastornos del aparato respiratorio con tos seca, dolor retroesternal, opresión, dolor del costado. Puede acompañarse también de síntomas digestivos como diarreas de caracteres sanguinolentos, vómitos, cólicos que se confunden con apendicitis cuando se encuentra en la fosa iliaca derecha. (9, 44)

Habitualmente en la toxoplasmosis se encuentra una poliadenopatía, la que aparece entre el sexto y octavo días, los ganglios son regulares, bien delimitados, móviles y ligeramente dolorosos a presión, el volumen es variable, desde el tamaño de un ajonjolí hasta el tamaño de una avellana.

Los grupos ganglionares más frecuentemente afectados son los cervicales, suboccipitales, submaxilares, axilares, inguinales y retroauriculares. Los retroperitoneales y mesentericos también suelen estar implicados y determinar síndromes abdominales. Las amígdalas han sido señaladas como albergue de los parásitos en los estados agudos de la infección. (9, 44)

En el 50% de los casos la infección de las cadenas ganglionares es bilateral y simétrica, y en el otro 50% no se observa esto. Desde el punto de vista evolutivo, los ganglios no muestran tendencia a supurar pe-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ro persisten durante mucho tiempo. El número de leucocitos es normal, con linfocitosis relativa en el 46% de los casos.

El estudio histológico de los ganglios linfáticos biopsiados son los que con mayor frecuencia nos proporcionan datos de apoyo diagnósticos muy valiosos. Con mucha frecuencia encontramos:

Proliferación de células epiteloideas bajo la forma de pequeños focos en la pulpa de los nodulillos secundarios, fagocitosis de los restos nucleares y una histiocitosis sinusal inmadura.

Incremento de células basófilas de mayor tamaño (hallazgo muy útil en el diagnóstico diferencial con la mononucleosis).

En el análisis histológico de la punción ganglionar se han hallado islas de grandes células eosinófilas diseminadas por todo el tejido; algunos autores consideran este hallazgo típico de la toxoplasmosis; otros piensan que estas características también se encuentran en las linfadenopatías de origen viral.

El aislamiento del toxoplasma a partir de estos nódulos ha sido conseguido mediante biopsia ganglionar y la inoculación del cobayo.

El linfosarcoma ha sido encontrado en algunos casos de linfadenopatías por toxoplasma.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se ha señalado un caso de enfermedad de Hodgkin que a raíz de tratamientos con cortizona, mostaza nitrogenada y radiaciones presentó encefalitis toxoplásmica de curso fatal. Experimentalmente se ha demostrado que estas drogas pueden determinar una diseminación de la toxoplasmosis y una reactivación, generalmente fatal, de infecciones toxoplasmósicas localizadas y aparentemente curadas.

La evolución de la toxoplasmosis ganglionar es habitualmente benigna; las adenopatías regresan lentamente, persistiendo a veces por espacios de muchos meses. (44)

El diagnóstico de mononucleosis infecciosa puede ser discutido fácilmente y su distinción se logra por la reacción de Paul Bunnell, y el incremento de células basófilas en el frotis ganglionar. (44)

2. 1. 5. FORMA MENINGOENCEFALICA O NEUROLOGICA:

El más frecuente y más fuertemente atacado en los casos congénitos es el cerebro.

En casos adultos es más rara; pero pueden verse casos de encefalitis. En casos leves existe cefalea como único síntoma (8, 44), en casos graves se presentan fiebres elevadas (superiores a 39 y 40°C.), cefalea, vómitos, trastornos de la personalidad y aun problemas psíquicos así como meningoencefalomielitis caracterizada por convulsiones, parálisis de los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

miembros, hemiplegias, ataxia, trastornos respiratorios, cianosis, taquicardia, delirio, coma o muerte. (8, 35, 44)

Pueden en estos casos encontrarse a los toxoplasmas en el líquido cefalorraquídeo que está hipertenso, en ocasiones se observa xantocrómico, reacción de Pandy positiva intensa, la glucosa y los cloruros están poco modificados y se encuentran linfocitos de 1000 a 2000 y a veces más por cada milímetro cúbico.

La localización del toxoplasma en el cerebro y en la médula espinal da origen a una serie de trastornos entre los que se presentan incoordinación locomotriz de los miembros, síndrome de Friedreich, la ataxia cerebrosa de Pierre Marie, nistagmus, estrabismo y otros.

Se ha aislado el parásito en la sustancia gris del cerebro y cerebelo.

El diagnóstico se hace observando directamente los parásitos en el líquido cefalorraquídeo, o por aislamiento inoculando 1 ml. de dicho líquido al ratón, o en forma directa con pruebas serológicas de laboratorio.

(35)

Se han efectuado estudios de enfermos infectados con *Toxoplasma gondii* y cuya localización, por su sintomatología, se considera que está en el sistema nervioso central, presentando alteraciones mentales semejantes a las de esquizofrenia (8, 37)

2. 1. 6. FORMA PULMONAR:

En la actualidad se conoce gran número de casos con este tipo de toxoplasmosis. (29)

Garin y Cols (1965) produjeron una toxoplasmosis de tipo pulmonar en ratones infectados por vía respiratoria, observando que la evolución se hacía en tres etapas:

1. Alveolitis exudativa y Hemorragia durante 24 a 36 horas.
2. Inflamación intersticial asociada con inflamación de alveolitis exudativa a alveolitis fibrinoleucocitaria.
3. A partir del tercer día, la bronconeumonía de tipo miliar que evoluciona hacia microabscesos. (35)

El comienzo de este caso es la forma súbita con calofríos intensos, fiebre de 39 a 40°C., cefalea intensa, mialgias, dolor retroocular y anorexia. Entre el segundo y tercer días aparecen trastornos pulmonares, frecuentemente hay tos intensa con expectoración mucosa y raramente sangui-nolenta, dolor en la región precordial que aumenta al toser.

Pueden presentarse en cualquier momento signos de síntomas de neu-monitis atípica, mínimos o acentuados dependiendo de la severidad del caso.

En la autopsia se observan los parásitos que invaden y destruyen las células alveolares, puede haber intensa infiltración intersticial por

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

infiltración celular, con exudado gelatinoso en los alveolos. Pueden construirse membranas hialinas cubriendo las paredes alveolares.

A los rayos X., se observa agrandamiento de los ganglios hiliares, con áreas de mayor densidad irregularmente salpicadas en el parénquima pulmonar.

Este tipo de toxoplasmosis puede causar la muerte. (35, 36, 37, 44)

El toxoplasma ha sido aislado del pulmón en casos fatales.

Su diagnóstico ha sido de lo más difícil, ya que se confunde con la tuberculosis pulmonar, la histoplasmosis, micosis diversas, neumonía atípica por *neumocystis carini*, por rickettsias, neorickettsias, virus, etc.

2. 1. 7. FORMA HEPATICA Y BAZAL:

Tanto el hígado como el bazo se invaden tempranamente en la infección toxoplásmica. Pueden apreciarse en ellos áreas de necrosis diseminadas.

El hígado es el primer órgano que encuentra el parásito en su camino de invasión. La ictericia en la toxoplasmosis congénita se debe a éxtasis biliar. Puede existir hepatitis intersticial.

En varios órganos pueden encontrarse células parasitadas, pero los parásitos aislados son difíciles de ver en cortes de tejido. En estadios tardíos de la infección, estas lesiones pueden estar cicatrizadas, sin haber alteraciones histológicas. Es decir, que en los estadios antiguos de la infección, las lesiones pueden curarse, pero sin demostrarse hallazgos característicos.

Uno o ambos de los órganos pueden estar agrandados. La esplenomegalia puede persistir más allá del estado agudo ó subagudo. (22, 44)

2. 1. 8. FORMA DIGESTIVA:

Actualmente está comprobado que una de las principales puertas de entrada del toxoplasma al organismo en la mucosa del aparato digestivo es la boca, Prior y Cols, observaron en un niño muerto por toxoplasmosis, una gastroenteritis ulcerosa habiendo aislado toxoplasma en el estómago, intestino, hígado, corazón, y ganglios mesentéricos. (35, 36)

Esta forma de toxoplasmosis se sospechó por estudios experimentales de Mohr, Wahle y Stamler (1955), infectaron monos por vía oral con dosis fuertes de toxoplasma, observando posteriormente úlceras en la mucosa del estómago e intestino. (4, 7)

Wollheim, Miltzow (1952), Franke (1959) observaron en tercolitis ulcerosas en el hombre, Garin (1959) amigdalitis de tipo ulcerosa y ulcero-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

necrótico. (18)

El diagnóstico diferencial de esta forma de toxoplasmosis debe hacerse en el hombre con el síndrome diarreico disenterico amibiano y con la diarrea de otras parasitosis de origen bacteriano. (26)

2. 1. 9. FORMA DEL MUSCULO ESQUELETICO:

El toxoplasma invade y prolifera en el músculo esquelético. Las artralgias y mialgias aparecen con bastante frecuencia y si el paciente desarrolla fiebre y calofríos, el cuadro puede simular la influenza.

En casos agudos existen áreas de necrosis con reacción inflamatoria. El parásito se encuentra en los sitios donde las células permanecen intactas, cercanas a los focos de necrosis. El músculo esquelético puede ser sitio de enfermedades residuales. Los quistes han sido encontrados por algunos autores sin ninguna reacción inflamatoria local.

Se han reportado algunos casos de toxoplasmosis del sistema osteoarticular; un caso de diseminación septicémica con afectación del sistema óseo. La sintomatología hizo pensar en una coccidioidomicosis generalizada. El diagnóstico fue anatomopatológico. (44)

2. 1. 10. FORMA ENDOCRINA:

Han sido reportados casos que presentaban hipotiroidismo y concomitantemente toxoplasmosis. La reacción de estos estados con la toxoplasmosis no está aún aclarada.

En cortes histológicos las glándulas suprarrenales y pituitarias se han hallado invadidas, la reacción de este hallazgo es oscura.

Estos representan casos aislados y están lejos de tener una explicación clara. Sabemos; sin embargo, que la toxoplasmosis es una infección general y cualquier tejido puede ser invadido.

2. 1. 11. FORMA SEPTICEMICA:

Este tipo de toxoplasmosis es adquirida, y la más grave, ya que casi siempre es mortal, aunque afortunadamente muy rara, se han reportado casos muy esporádicos y accidentales.

Es causada por una invasión masiva del organismo por toxoplasmas, después de un período de incubación de 10 a 15 días, viene una parasitemia, seguida de una fase de diseminación linfática, para después localizarse en todos los sectores del sistema retículoendotelial (mieloide, linfoide, esplénico, renal, nervioso, dérmico, endócrino y mesoendotelial.) (34, 35)

El cuadro prodrómico tiene aparición brusca, con fiebre de 39 a 40°C, escalofrío intenso, diaforesis, raquialgias, mialgias y artralgias,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

calambres, cefalalgia y astenia; y según la puerta de entrada puede observarse conjuntivitis, amigdalitis, tos, del cuarto al séptimo días de inoculación aparecen erupciones cutáneas en el 40 a 60% de los casos de tipo maculopapular y maculovesicular que comienza por la aparición de pequeñas manchas rojas de 4-6 mm. de diámetro, que alcanzan a veces 10 mm., que se tornan de color rojo oscuro y que no desaparecen por la presión; correspondiendo a un exantema que se presenta en casi todo el cuerpo y brazos, respetando las palmas de las manos y las plantas de los pies, que se acompaña de linfadenitis en diversas regiones del organismo. (34, 35)

La localización del parásito en los diversos órganos y sistemas da una sintomatología variada cuyas principales manifestaciones son nerviosas de tipo encefálico (60%); cardíacas de tipo miocarditis (30%); pulmonares (neumonía intersticial); viscerales (como la hepatitis, nefritis); manifestaciones glandulares (como la lesión de suprarrenales, síndrome de Friedreich y tiroides).

La evolución del padecimiento es siempre grave, terminando con la muerte, ya que en la autopsia se encuentran formas libres y quistes en la mayoría de los órganos. (34)

Boriani, reporta un caso de toxoplasmosis generalizada, anemia, leucopenia, astenia, depresión psíquica, síndrome renal, focos de bronconeumonía, miocarditis aguda, uveitis bilateral y coriorretinitis bilateral, coriorretinitis en el ojo derecho, la infección fue adquirida probablemente por la ingestión de carne semicruda de tapir. Se comprobó la etiología

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

al aplicar examen serológico y observar títulos de anticuerpos que subieron de 1:4000 a 1:65000 durante el curso de la infección. (2)

2. 1. 12. OTRAS FORMAS:

No debemos olvidar la toxoplasmosis renal descrita por Grocott (1947) y la toxoplasmosis esplénica (Castellani 1914). También se han reportado en cervix y vagina (1976) por San Cristobal, quien la encuentra con sintomatología pruriginosa exclusivamente en una paciente de 51 años de edad, la que tuvo una hija normal hacía 20 años, (probablemente la toxoplasmosis la había adquirido en un tiempo posterior), las serologías fueron positivas y el frotis vaginal mostró células parabasales, leucocitos y muchos quistes de toxoplasma. (39)

Machado y Machado hace un estudio sobre la posibilidad de transmisión de toxoplasma por vía vaginal y encontró en el 10% de mujeres con diagnóstico de toxoplasmosis, cultivos positivos al inocular en ratones de laboratorio, sangre menstrual. (24)

2. 2. TOXOPLASMOSIS CONGENITA:

Hasta hace muy poco se consideraba causante de pérdidas esporádicas de los productos, consecuencia de la localización de la enfermedad después de un proceso de generalización; hoy en día esto no se acepta, no sólo

no sólo por el hallazgo del toxoplasma en el líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, placenta y loquios, sino también, por el éxito del tratamiento en mujeres en las que no existía otra causa aparente de las pérdidas fetales de repetición. (7)

Cowen y Wolff (1950) sugirieron que la infección congénita se produjo siempre a través del torrente circulatorio materno y que los microorganismos introducidos llegaban al feto a través de la sangre materna. (9)

Christen y Cols (1951); Naghme y Cols (1958) encontraron quistes de toxoplasma en úteros de mujeres, obtenidos por histerectomía post mortem en un 12.5% de enfermas con serologías positivas; Warner y Cols en un estudio de 47 mujeres con antecedentes de aborto habitual, malformaciones congénitas y mortinatos con serologías positivas y haciendo raspados de endometrios, encontraron quistes de *Toxoplasma gondii*, considerando que el 30% de las mujeres con aborto habitual pudieran tener esta causa.

Beckett y Flynn (1953), considerando que el momento más peligroso para el feto era cuando la infección materna adquirida se estaba diseminando hasta afectar a los ganglios linfáticos, lo que tiene lugar antes de la adquisición de anticuerpos sanguíneos, estos autores encontraron los microorganismos en la placenta, pero la totalidad de las lesiones placentarias descritas parecen ser únicamente parte de la infección y no la puerta de entrada de ésta, el microorganismo puede persistir como una infección crónica en animales y quizá también en el ser humano. Langer (1964) aseguró haber aislado toxoplasmas en dos embarazos en una misma madre, el autor creyó

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

que este agente era a veces responsable de los abortos de repetición y de nacimientos de fetos muertos, y a veces el patrón de inmunidad materna sugiere una infección adquirida mucho antes del embarazo, antes de que la infección fuera demostrada. (27)

Werner (1962) reportó haber infectado a ratones con 10 días de preñez por vía intrauterina, sacrificando a los animales en determinados intervalos de tiempo, pudo demostrar que los parásitos pasan al producto en el primer tercio del embarazo; observó también que en el momento de la nidación del huevo, en los quistes que estaban en dicha región, su membrana era digerida por las enzimas del tejido trofoblástico de las vellosidades coriales dejando en libertad a los trofozoitos, los cuales invadían el sincitio corial, luego el epitelio de Lanhans, y después el estroma de las vellosidades coriales.

Stowens reportó en 1966 la incidencia de uno por tres mil autopsias de neonatos pero probablemente, en mortinatos y muertes neonatales sea superior y más próxima a uno de cada mil muertes, Couvreur y Desmots (1962) encontraron evidencia de la infección en un 2.2% de lactantes con ictericia neonatal y en el 6.1% de los casos que desarrollaron hidrocefalia, considerando con ello que en Francia, donde la incidencia en general es alta, la toxoplasmosis congénita puede tener una frecuencia hasta de uno por cada mil nacidos vivos. (9, 12, 27, 46)

Sabin (1952), Thalhamer (1966) sostienen que la transmisión congénita de *Toxoplasma gondii* puede ocurrir solamente cuando la madre se in-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

fecta durante el embarazo, según ellos no habrá repetición de este fenómeno en embarazos sucesivos y el pasaje intrauterino del parásito se limita a la segunda etapa del embarazo. (46)

Existe otra opinión aparentemente contradictoria, que está basada fundamentalmente en los resultados obtenidos por Werner y Langer (1963), que sostienen que puede haber transmisión congénita durante la fase crónica de la toxoplasmosis materna, de acuerdo con esto habrá por consiguiente pasaje transplacentario en embarazos sucesivos, pudiendo esto ocurrir en cualquier período del embarazo (a partir de la quinta semana), con lo cual se otorga mayor importancia a la toxoplasmosis como causa de embriopatía y de abortos de repetición.

2. 3. TOXOPLASMOSIS AGUDA EN LA MADRE:

Para algunos autores, la mayoría de los casos de toxoplasmosis congénita corresponden a infecciones originadas en la fase aguda de la enfermedad, por lo que se ha asegurado que la infección ocurre en cualquier momento del embarazo, siendo para ella benigna y en ocasiones asintomática, no así para el producto, debiéndose esto a la presencia de toxoplasma en la circulación materna, fase de parasitemia, el pasaje ocurriría por vía sanguínea y estaría limitado, dadas las características de la placenta a la segunda mitad del embarazo, en la cual ocasionaría fetopatías. Según Thalhimer (1954), la forma congénita, por consiguiente, se presenta al comienzo, con una infección aguda generalizada, seguida de una etapa subaguda o

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de encefalitis y posteriormente por un período crónico o fase de secuela, si el feto se ha infectado al inicio del período embrionario sufrirá las fases agudas y subagudas "en útero", pudiendo nacer con lesiones o aparentemente sano, pero con secuelas a nivel de los ojos (principalmente), de cerebro, etc.

En estos casos la parasitemia ocurre a consecuencia de la ruptura de las formas enquistadas, estas formas se explican por el descenso en el título de anticuerpos de la madre, no obstante se desconoce la importancia real de los factores predisponentes o desencadenantes que actúan, así como la incidencia de este tipo de reactividad en la especie humana.

Como reacción localizada se entiende a la ruptura de las formas enquistadas, en las cuales la diseminación de los parásitos se limita al tejido circundante.

La importancia de esta forma para la toxoplasmosis humana en su forma congénita, depende de varios factores:

2. 3. 1. Capacidad del toxoplasma para infectar al tejido uterino.
2. 3. 2. Posibilidad de persistir ahí en forma enquistada.
2. 3. 3. Factores capaces de provocar la ruptura de quistes y liberación del toxoplasma.

Estos factores fueron estudiados por Werner Schmidlke y Tomashck, demostraron que prácticamente todos los tejidos del aparato genital femeni-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

no, exceptuando el folículo y el epitelio cilíndrico de la trompa, eran susceptibles a la infección por toxoplasma, y que éstos formaban pseudoquistes en el endometrio.

En una segunda serie experimental se observó que en el momento de la implantación se producía la ruptura de esos pseudoquistes por acción de las enzimas catalíticas del epitelio trofoblástico, y que los toxoplasmas así liberados podían causar tres fenómenos diferentes:

- Infección del producto en la concepción por el paso directo de *Toxoplasma gondii*.
- Aparición de una endometritis focal.
- Infección generalizada en el organismo de la madre por penetración del toxoplasma en la circulación materna.

Existen casos comprobados parasitológicamente de toxoplasmosis aguda durante el embarazo en los cuales; sin embargo, no se demostró infección al feto, la causa de ello sigue siendo hasta la actualidad tema de controversia entre los diferentes autores. (46)

Pinkerton (1963), Desmots (1965) indican que el pasaje transplacentario está sujeto a factores aún desconocidos, pudiendo haber lesiones tisulares que alteren la permeabilidad de la placenta, quizá factores hormonales. (12)

Esta hipótesis es válida pero es objetable como concepto genera-

lizado, ya que las defensas inmunitarias del huésped no constituyen valores absolutos o constantes.

En las infecciones por *Toxoplasma gondii*, no se desarrolla inmunidad absoluta contra el parásito, sino un estado de premunición, la infección depende del equilibrio existente entre la capacidad agresiva del parásito y la capacidad defensiva del huésped en todas las fases. Por parte del huésped lo importante es que su capacidad defensiva debe atenuar la infección pero no suprimirla, permitiendo así que el parásito viva en el organismo en una simbiosis. Por parte del parásito lo importante para su poder invasivo es la virulencia y cuantía de su cepa. (46)

ESQUEMA DE TOXOPLASMOSIS CONGENITA A PARTIR DE UNA INFECCION
ACTIVA EN LA MADRE

INFECCION		
a) Fase Generalizada.	INFECCION	
b) Encefalitis.	a) Fase Generalizada.	INFECCION
N A C I M I E N T O		
c) Secuela.	b) Encefalitis.	a) Fase Generalizada.
-Retardo mental. -Hidrocefalia. -Calcificaciones. -Coriorretinitis.	-Edo. infeccioso y meningoencefálico. -Convulsiones. -Apatía. -Parálisis. -Hidrocefalia -Calcificaciones. -Enturbamiento del cuerpo vitreo. -Iridocoroiditis. -Coriorretinitis.	-Edo. infeccioso -Hepatoesplenomegalia. -Compromiso de cualquier órgano. b) Escefalitis. c) Secuelas.

2. 4. TOXOPLASMOSIS CRONICA EN LA MADRE:

La transmisión de toxoplasmas durante la fase crónica de la infección materna, se atribuye al proceso de reactivación, conocida como reactivación generalizada.

Pese a lo observado en animales de experimentación no se asegura que pueda suceder lo mismo en la especie humana; sin embargo, debemos con-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

siderar que estos resultados son válidos y de importancia para explicar la transmisión comatal en la toxoplasmosis crónica en la madre.

Con todo esto consideramos que debe aceptarse que el toxoplasma puede causar trastornos graves en diferentes períodos del embarazo, y que ellos pueden producirse durante la fase crónica de la toxoplasmosis materna, y que el pasaje transplacentario puede ocurrir en embarazos sucesivos, lo que queda por dilucidar en la frecuencia con que estos fenómenos se presentan en la especie humana.

Quando el producto se infecta, la enfermedad puede reconocerse en el 40% de los casos; la mayoría de los lactantes infectados son normales desde el punto de vista clínico y las lesiones son identificables sólo por medios inmunológicos; sin embargo, para algunos autores el hecho de encontrar títulos séricos positivos indica que los toxoplasmas están en el torrente sanguíneo por paso directo de la madre al feto, más no se han fijado en ningún órgano especial y que el título de anticuerpos en el niño disminuye en razón del 50% por mes. (46) Sin embargo, otros autores objetan, que estos pacientes están infectados pero pueden en fechas posteriores desarrollar manifestaciones clínicas, en especial lesiones oculares. (26)

Quando la infección puede descubrirse por medios clínicos, es por que generalmente es grave, con ataque al sistema nervioso central, o mortal en el 40% de los casos. (9, 12, 27)

Según Fuchs y Kimbal, se concluye que la infección puede ser

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

transmitida al feto únicamente si la madre presenta una parasitemia, antes del momento en que ella desarrolle anticuerpos circulantes; en caso de ser verdadero lo señalado significaría que el feto se infecta antes del momento en que la enfermedad de la madre pueda ser diagnosticada como tal. (14)

El producto expuesto a la toxoplasmosis en el útero puede nacer con encefalitis, que se caracteriza por necrosis focal intensa y calcificación, con macro y microcefalia o anencefalia.

Puede presentar carditis, esplenitis, hepatitis, dermatitis, retinocoroiditis, etc., dependiendo del sitio en que se encuentre el parásito, pero también puede presentarse en todo el organismo ocasionando una fase de parasitemia.

En algunos individuos, la lesión puede ser tan importante que el producto nace muerto, algunos otros pequeños, mueren poco tiempo después de nacer, otros al término de uno o dos años, y si la lesión es menos intensa, el neonato vivirá durante su niñez e incluso llegará a la vida adulta.

Un gran porcentaje de niños no tienen lesiones clínicamente demostrables, excepto una retinocoroiditis que aparece en uno o ambos ojos, en el primero, segundo o tercero de los decenios de la vida, desconociéndose las razones de la mayor o menor intensidad clínica de la toxoplasmosis congénita, a diferencia de la infección moderada o no detectable clínicamente en la madre.

Las razones posibles de esta diferencia son:

2. 4. 1. La distribución rápida y amplia de *Toxoplasma gondii* en el feto por vía intravenosa, en comparación con la infección con el parásito por vía bucal en la madre.

2. 4. 2. El feto en promedio, puede recibir un número mucho mayor de *Toxoplasma gondii* por Kg. de peso corporal que la madre.

2. 4. 3. Los *Toxoplasmas gondii* transmitidos al feto están en la fase proliferativa de su multiplicación, en contraste con la fase quística o de oocisto con las que se infectó la madre..

2. 4. 4. El feto está inmunológicamente inmaduro en comparación con la madurez inmunológica de la madre.

2. 4. 5. El tejido inmaduro en el crecimiento rápido se lesiona más fácilmente que el tejido inmaduro.

2. 5. ABORTOS:

Suponemos que si el feto se infecta en el comienzo del embarazo y sufre daño intenso, terminará por ser abortado; sin embargo, en la práctica rara vez se logra el aislamiento del parásito, algunos autores han insistido en que tuvieron un porcentaje elevado de obtención del microorganismo

mo aunque otros opinan lo contrario, debemos tomar en cuenta que es probable que en ocasiones no se obtenga el microorganismo porque se desconoce la forma en que se protege el espécimen, antes de ser llevado al departamento de anatomía y patología.

Sin embargo, parece que hay una correlación estadísticamente significativa entre el aborto repetido y la presencia de toxoplasmosis en la madre. (7, 9, 11, 12, 13, 21, 24, 46)

Considerando que las causas de aborto habitual son numerosas y diversas (psíquicas, anatómicas, infecciosas, etc.), es frecuente que no se pueda imputar el aborto a un solo factor, pero considerando la alta incidencia de toxoplasmosis en la población aparentemente sana y los factores que pueden alterar los resultados en este tipo de encuestas (factores geográficos, posiblemente edad, hábitos de trabajo, factores alimenticios, etc.), se interpone una interpretación cuidadosa y muy cauta con respecto a abortos, partos prematuros o inmaduros, malformaciones congénitas y mortinatos. (27, 30, 46)

CAPITULO 3

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

No existe un acuerdo al respecto, por lo que a continuación se exponen algunos resultados que con mayor frecuencia encontramos en nuestros pacientes con reacciones serológicas positivas para toxoplasmosis.

3. 1. EN EXAMENES HABITUALES:

3. 1. 1. HEMATOLOGIA.- En algunos casos se encuentra anemia normocítica; se encuentra eritoblastosis en aquellos casos en que la toxoplasmosis coincide con incompatibilidad fetomaterna.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por lo general, no hay alteraciones en las cifras de globulos rojos.

En casos moderados no es extraño encontrar las cifras de leucocitos normales; sin embargo, se puede ver desde leucopenia hasta reacciones leucemoides. Un paciente tenia leucemia linfática aguda.

Se habla de haber encontrado en sangre periférica células de diff cil diferenciación con los linfocitos atípicos vistos en la mononucleosis infecciosa y en la hepatitis.

La eosinofilia encontrada por algunos autores en los estadios agudos se puede observar formando parte de cuadros sobreagudos (parasitosis intestinales) y no como reacción ante la toxoplasmosis. Por el contrario en nuestros casos graves encontramos aneosinofilia al iniciarse el proceso toxoplasmósico.

3. 1. 2. ORINA.- El único hallazgo anormal puede ser proteinuria.

3. 1. 3. PRUEBAS FUNCIONALES HEPATICAS.- En los casos leves pueden ser normales; en los severos están alteradas en función de las lesiones existentes.

3. 1. 4. LIQUIDO CEFALORRAQUIDIO.- Por supuesto en los casos con compromiso encéfalo-medular, se muestra hiperproteínorraquia, hipoglucorraquia y pleocitosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. 1. 5. PRUEBAS SEROLOGICAS.- Las reacciones para el diagnóstico de la sífilis no están alteradas. No se hallan anticuerpos heterófilos. (44)

Como la demostración de toxoplasma en el tejido no es fácil, ya que las formas adultas suelen confundirse con núcleos celulares y fragmentos de células deformadas por el corte, además de que no se cultiva por medios artificiales, sólo en cultivos de tejidos, se han ideado métodos indirectos como:

-Intradermorreacción.

-Reacción del Test del Colorante (Dye-test) de Sabin y Feldman.
(Reacción de Lisis).

-Reacción de Aglutinación de Latex.

-Reacción de Hemaglutinación indirecta.

-Reacción de Fijación de Complemento.

-Reacción de Inmunofluorescencia.

-Prueba de Lebistes Reticulatus.

-Reacción de Hemaglutinación con eritrocitos de carnero.

Los resultados de estas pruebas dependerán de la pureza, calidad y concentración del antígeno. Nos encontramos con el problema de no contar con el antígeno estandarizado en la actualidad. (44)

INTRADERMORREACCION.- Esta prueba cutánea es del tipo de la tuberculina, por lo tanto es una prueba antigénica celular. Es un método poco fino que tiene por finalidad investigar si el sujeto es alérgico al antígeno pa-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

rasitario. Por lo general, sólo se hace positiva después del segundo mes de infección y, en ocasiones, tarda hasta más de un año en hacerse positiva y permanecer así por toda la vida. (31, 44)

El antígeno es la toxoplasmina preparada recogiendo el exudado peritoneal de ratones infectados con *Toxoplasma gondii*. Al exudado se le agrega heparina a una concentración final de 0.1% y se centrifuga para concentrar los microorganismos juntamente con las células, en las cuales se hallan incluidos. El líquido sobrenadante es desechado y el precipitado se resuspende en la décima parte del volumen original, con solución isotónica de cloruro de sodio. Después de inactivar al toxoplasma por medio de repetidos ciclos de congelación y descongelación, se prepara una dilución de 1:100 del concentrado usando solución isotónica de cloruro de sodio que contenga 0.25% de fenol; que presenta el antígeno final.

El control se prepara moliendo bazo normal de ratón y suspendiéndolo al 1:10 en solución isotónica de cloruro de sodio que contenga 0.1% de heparina. La suspensión se centrifuga para eliminar las partículas gruesas y se le somete a etapas de congelación y descongelación, tal como se hizo con el antígeno. Por último, se prepara una dilución de 1:100 usando solución isotónica de cloruro de sodio que contenga 0.25% de fenol; éste presenta al antígeno de control.

En el antebrazo izquierdo del individuo sospechoso se inyecta el 0.1 c. c. de antígeno test, y en el otro antebrazo, 0.1 c. c. de antígeno control. Se observa la positividad al cabo de cuarenta y ocho y setenta y

dos horas de la inyección, aceptándose como positiva una zona de eritema e induración de más de 10 mm., asociada a una reacción negativa en el antebrazo control.

Este método es puramente cualitativo. Infiltraciones o induraciones menores indican contacto con el parásito y no enfermedad. Sin embargo, es una prueba de mucho valor para efectuar investigaciones epidemiológicas en una población.

En sujetos con tuberculosis los índices de positividad con la toxoplasmina son bajos (14/100), comparados con los de la población sana (26/100), según Talice-Gurri. Se ha tratado de explicar este hecho debido a que el estímulo vasomotor en los pacientes bacilares es menor que en el habitual.

Hasta donde sabemos existe ausencia de reacciones cruzadas con la tuberculosis (31, 44)

REACCION DEL TEST DEL COLORANTE.- Esta se lleva a cabo de acuerdo con la técnica descrita por Sabin y Feldman en 1948, es específica y sensible, se recomienda como prueba patrón con la que comparan las demás.

Esta prueba se basa en la observación de que el citoplasma de *Toxoplasma gondii*, al contacto con el anticuerpo específico y un factor accesorio, pierde su afinidad para con el azul de metileno alcalino, en un pH. de 11.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Esta prueba se efectúa de la siguiente manera: se extrae exudado peritoneal de ratones blancos al tercer día de haber sido inoculados experimentalmente con *Toxoplasma gondii* (al cuarto día este exudado ya tiene anticuerpos de toxoplasma por lo que da como resultado pruebas negativas). Este exudado se inocular con el suero problema y después se añade azul de metilo alcalino. Si el suero contiene anticuerpos el toxoplasma no toma el colorante y permanece transparente; tratándose de suero normal, el citoplasma se tinte de color azul.

Se hace posteriormente un recuento microscópico de toxoplasmas tan teñidos como transparentes y se considera la prueba positiva, aquella en la cual 50% o más de los toxoplasmas no toman el colorante y la prueba se cuantifica haciendo diluciones sucesivas del suero problema.

Es difícil encontrar sueros humanos frescos que no hayan sido infectados por el toxoplasma y que pueden proporcionar el factor termolabil necesario. Otro problema lo constituye la utilización de la cepa del toxoplasma, ya que puede ser más o menos virulenta y más o menos sensible a la lisis. Los ratones deben ser sacrificados en un momento favorable, según la cepa. Pueden ocurrir también, algunos errores debido al colorante.

Esta prueba es la de mayor sensibilidad; pero es posible el contagio de las personas que la realizan en el laboratorio.

Se hace positiva al quinto día que sigue a la infección y, aproximadamente, entre la tercera y cuarta semanas, títulos son muy altos. Ge-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

neralmente entre el sexto y octavo meses los títulos decrecen lentamente, persistiendo a bajos niveles el resto de la vida.

Se trata de una prueba totalmente específica. No existen pruebas de positividad cruzada de toxoplasmosis con enfermedad de chagas, sarcoptiroidiosis, paludismo y tuberculosis. Han sido reportadas pruebas positivas del test del colorante en personas que padecían de tricomoniasis. Este hecho requiere comprobación.

Se considera como índice de toxoplasmosis activa un ascenso al 6c tuplo del título del suero, entre una y otra reacciones hechas con intervalos de dos a cuatro semanas.

Una sola prueba positiva a 1:64 y sin ascenso del título en el control posterior, excluye la existencia de toxoplasmosis activa. Por debajo de este título y sin registrarse modificaciones posteriores, el cuadro debe interpretarse como toxoplasmosis latente.

La toxoplasmosis puede descartarse como posibilidad diagnóstica, sólo cuando el test del colorante es negativo después de un mes de iniciado el cuadro clínico en el paciente.

El método sugerido por Desmonts (lisis de Desmonts) difiere del anterior porque prescinde del artificio del colorante o de coloración para ponerlo en evidencia, pero está basado en el mismo principio del test del colorante. En el microscopio electrónico se observa: pérdida de la refrin-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

gencia, con una buena visibilidad del núcleo y de las granulaciones. (19, 44)

REACCION DE AGLUTINACION DE LATEX.- Esta prueba tiene la desventaja de dar tanto falsas positivas como negativas, por lo cual ha caído en desuso.

Se han empleado de modo semejante varias pruebas para revelar anticuerpos específicos por medio de la aglutinación; partículas de coloidión, bentonita, etc.

La prueba se efectúa de la siguiente manera: se emplea una mezcla de partes iguales de antígeno (exudado peritoneal, rico en toxoplasmas) y una suspensión de coloidión, latex o bentonita, se incuban a 37°C., durante cinco minutos, el suero problema se incuba a 56°C., durante una hora, luego se hacen diluciones de 1:10, 1:50, 1:100.

Se pone una gota de suero en una gota de antígeno y se observa directamente al microscopio con lente seco debil. El latex se incuba a sólo 4°C. (44)

REACCION DE HEMAGLUTINACION INDIRECTA.- Los pasos fundamentales de esta reacción constan en inactivar el suero del paciente a 56°C., para eliminar los complementos. Los glóbulos rojos de carnero se lavan por tres veces en solución salina y luego se tratan con ácido tánico y solución salina a un pH. de 7.2; se incuban a 37°C., por cinco minutos y se lava en so-

lución salina a un pH. de 7.2, para luego centrifugar a 2000 revoluciones por minuto, durante diez minutos.

El sedimento se resuspende en solución salina fisiológica corriente (0.85%), para proceder a la sensibilización de los glóbulos rojos tamizados con el antígeno mezclando en un orden establecido.

Suero del paciente: se incuba el suero del paciente a 56°C., por media hora y se añade una gotita de suero de carnero incubando de cinco a diez minutos para eliminar los anticuerpos heterófilos. Se centrifuga y el líquido sobrenadante es el que se utiliza para la reacción.

Seguidamente se efectúan con suero de conejo, diluciones en múltiplos de dos, añadiendo los glóbulos rojos sensibilizados a cada tubo.

Lectura: dilución en 16 tubos que van de 4,000 a 65,536. El tubo que presenta mayor hemólisis es el que se lee como título positivo.

Esta prueba constituye un sustituto práctico para el test del colorante. Hay excelente correlación entre la hemaglutinación indirecta y el test del colorante en cuanto a positividad y negatividad. Aparece cuatro días después de que los títulos de coloración son demostrables. Una reacción por encima de 1:64 se considera positiva. Los tubos con hemólisis incompleta, esto es, de (+) a (+++) deben tomarse como dudosos. (19, 44)

REACCION DE FIJACION DE COMPLEMENTO:- La fijación de complemento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

se hace a menos 4°C., durante 16 horas utilizando:

- Antígeno (exudado peritoneal, límpido, transparente y esteril).
- Suero del enfermo
- Complemento.
- Suero hemolítico antiglobulinos rojos de carnero (amboceptor homolítico).
- Globulinos rojos de carnero.

La titulación del complemento se hace cada vez que sea necesario realizar la reacción de fijación de complemento.

La lectura se efectúa en el tubo en que la hemólisis es completa.

Esta prueba es menos sensible que la del colorante de Sabin y Feldman. Aparece con tres semanas de retraso con relación al test del colorante, ya que sólo se hace positiva después de los 30 días de adquirida la infección. No es de utilidad en la enfermedad crónica ocular. Su máximo nivel se encuentra entre el segundo y tercer meses. Después del cuarto mes comienza a decrecer, para hacerse negativa antes del primer año de adquirida la enfermedad.

Una infección reciente se caracteriza por una disociación manifiesta entre una reacción del colorante positiva y una reacción de desviación del complemento aún negativa.

Hay algunas reacciones de fijación que por alguna razón no bien explicada se negativizan rápidamente; otras, por el contrario, permanecen bastante elevadas durante varios años. Se han señalado reacciones de las pruebas serológicas con motivo de una infección intercurrente; sobre todo en embarazos y cuando se afecta el sistema nervioso central.

Se han visto reacciones de fijación de complemento positivas en tuberculosis. Estos casos requieren confirmación. (19, 44)

REACCION DE INMUNOFLUORESCENCIA.- Reactivos de Behring:

-Suspensión de toxoplasmas IFT-OTGY-11.

-Control positivo (título de etiqueta) y negativo para toxoplasma IFT-OTGV-11.

-Antiglobulina humana marcada con fluoresceína OTKN-05.

-Tampon de fosfato concentrado OSGS-45.

Reactivos adicionales y material:

-Glicerina.

-Jeringa de 1.0 ml.

-Aguja No. 18.

Método:

Rehidratar la suspensión de toxoplasma en 1 ml. del medio de sus-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pensión. Homogenizar aspirando y expeliendo con la ayuda de una jeringa de 1 ml. ó 2ml. y una aguja No. 18; hasta homogenizar totalmente (por lo menos 10 veces).

Esta suspensión se utiliza en su totalidad el mismo día.

Con tubo capilar colocar una gota en los campos marcados de las láminas (OVFA-11), dejar secar de 1/2 a 1 hora en incubadora a 37°C.

El toxoplasma así fijado, se conserva por varias semanas de -20°C. a -30°C.

Suero del paciente sin inactivar.

Hacer diluciones progresivas con el suero del paciente comenzando por 1:64 hasta 1:1024.

Preparación de los controles:

El control positivo.- Se constituye con 2ml. de buffer tampon fosfato pH. 7.2, correspondiendo a una dilución 1:64.

El control negativo.- Se reconstituye con 3.2 ml. del tampon fosfato pH. 7.2, correspondiendo a una dilución de 1:64. Los controles así reconstituidos son estables por 14 días de 4°C. a 6°C.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTIGLOBULINA HUMANA:

Rehidratarla con 1 ml. de tampon y dividirla en alcuotas de 0.2 ml., de esta forma se conserva de -20°C . a -30°C .

Procedimiento:

Los cinco primeros anillos de la lámina irán con los controles positivos.

El control positivo debe diluirse progresivamente hasta 1:1024.

El pozo No. 6 lleva el control negativo 1:64.

El pozo No. 7 y los subsecuentes llevan los sueros problemas en las diluciones convenientes.

Se colocan entonces con tubo capilar, una gota (0.01 ml.) de cada una de las diluciones en los anillos marcados.

Colocar los portaobjetos 30 minutos en cámara húmeda y a temperatura ambiente. Hacer un lavado a presión, con tampon fosfato pH. 7.2.

Seguidamente hacer los lavados de cinco minutos cada uno, cambiando el tampon. Secar al aire.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Colocar una gota (0.01 ml.) de la antiglobulina en cada pozo.

Incubar a temperatura ambiente en cámara húmeda y en la obscuridad por 30 minutos.

Hacer un lavado rápido a presión y dos lavados de cinco minutos cambiando el tampon.

Secar.

Colocar la preparación entre lámina y lámina (9 partes de glicerina por una de tampon).

Se deja reposar cinco minutos.

Leer al microscopio.

Evaluación:

Suero control negativo.- Los toxoplasmas aparecen teñidos en rojo y no muestran fluorescencia o sólo un grado muy reducido en los bordes por fluorescencia retlejada: fluorescencia polar posible.

Suero control positivo.- Los toxoplasmas se observan teñidos de rojo pero en los bordes se observa fluorescencia amarillo-verdosa.

Sueros en estudio.- Los sueros positivos dan resultados comparables con los sueros de control positivo. Cuando se hace la determinación del título, se debe encontrar la máxima dilución del suero que muestra todavía fluorescencia definida.

Los sueros negativos dan reacciones comparables con el suero control negativo. Los sueros de los pacientes deben probarse diluidos 1:64.

Fuentes de Error:

No se deben utilizar reactivos de difente origen en una misma prueba. Los reactivos del mismo origen están ajustados unos con otros.

Los portaobjetos deben estar desengrasados y no deben tocarse con los dedos. (19, 45)

PRUEBAS DE LEBISTES RETICULATUS. (Lr.).- La prueba Lr. consiste en determinar la presencia de LSD-25 o una substancia química similar; esta prueba se basa en el fenómeno biológico descrito por Carletti y Berde, de que los cromatóforos del pez Lebistes reticulatus se expanden cuando éste se sumerge en agua que contiene determinada cantidad de LSD-25. Para esta prueba sólo se requiere el líquido cefalorraquídeo que va a investigarse y el propio pez Lebistes reticulatus, bastante común y de fácil obtención. La hembra es seleccionada para esta prueba, es de un color gris verdoso y mide aproximadamente una pulgada.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

La técnica en si, consiste en lo siguiente: a cuatro centímetros cúbicos de líquido cefalorraquídeo, se le añaden dos volúmenes de piridina (C_5H_5N), esta mezcla se calienta en baño maría a una temperatura de $55^{\circ}C$. Al mismo tiempo se pasa una corriente de aire a través del producto, con objeto de eliminar la piridina. El residuo que queda en el tubo de ensayo debe estar completamente seco, ya que cualquier cantidad de piridina que que~~da~~ra en el tubo mataría al pez. Este residuo se disuelve en 15 centímetros cúbicos de agua, dentro de la cual se introduce el pez. Cuando la prueba es positiva; el animal comienza a mostrar la expansión de los cromatóforos en los primeros 15 ó 20 minutos mediante un cambio en su color de gris a negruzco, quedando completamente negro antes de una 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 tor-
no negro, pero han sido afectados los cromatóforos, se corta la aleta dorsal de éste y se observa bajo el microscopio donde se pueden distinguir fácilmente los cambios. (40)

REACCION DE HEMAGLUTINACION CON ERITROCITOS DE CARNERO: Este es un método sencillo y tan sensible como la reacción de Sabin y Feldman, pero menos peligroso porque no se manejan toxoplasmas vivos y los resultados se observan a simple vista. Es ideal para el diagnóstico de infecciones crónicas.

Técnica:

Se emplea una mezcla igual con un volumen de ácido tánico al

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1:220,000 más una mezcla de eritrocitos previamente fijados y lavados, los eritrocitos con tanino se ponen en contacto con el antígeno durante 30 minutos, a la temperatura ambiente, luego se sensibilizan poniéndolos en presencia del antígeno toxoplásmico durante 15 minutos a 37°C., el suero problema se inactiva en baño maría durante 30 minutos a 56°C., después se pone en contacto con eritrocitos no tratados para eliminar los anticuerpos no específicos y se separa por centrifugación. Con el suero se hacen diluciones de 1:4, 1:8, 1:16, se les adicionan los eritrocitos sensibilizados y se incuban dos horas a 37°C.; algunos autores los ponen en refrigeración y se leen a las cuatro horas. (44)

3. 1. 6. METODOS PARASITOLOGICOS. - Se trata de métodos directos que consisten, ya sea en el examen directo de la muestra o en la inoculación de la misma en animales susceptibles.

Examen directo.- Este está basado en el aislamiento del parásito de la sangre, líquido cefalorraquídeo o material de biopsia obtenido por aspiración o a cielo abierto.

La demostración directa del toxoplasma constituye el ideal, pero muy pocas veces se logra, sobre todo en los casos crónicos que presentan escaso número de parásitos, los cuales se encuentran localizados en forma de pseudoquistes en la profundidad de los tejidos.

La presencia de gran número de formas vegetativas constituye la prueba de una infección aguda, mientras que la de quistes es indicativa de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

una infección crónica.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que resultados negativos no son definitivos porque el parásito no siempre se encuentra presente en los tejidos examinados.

Los toxoplasmas pueden ser aislados de la sangre periférica en forma temporal durante una infección aguda. Ello constituye una buena evidencia de que la toxoplasmosis es una enfermedad genreal.

A menudo la demostración del toxoplasma en un ganglio linfático agrandado, debe ser considerado como una prueba de la etiología parasitaria de la linfadenopatía, cuando va precedido de altos títulos o ascensos de las pruebas serológicas, debe ser aceptado como evidencia definitiva de la etiología de una enfermedad sistémica.

En la autopsia de identificación puede realizarse a partir de: cerebro, ganglios linfáticos, músculos estriados, miocardio, o cualquier otro órgano que por la clínica, sea susceptible de ser parasitado.

El toxoplasma puede ser identificado en los frotis coloreados con May-Grünwald-Giemsa, Pas, coloración de Wilder o carbonato de plata; también puede demostrarse sin coloración previa, en el microscopio electrónico y en el microscopio de contraste de fases.

Inoculación al animal.- Este método sin duda, proporciona mejores

resultados. La inoculación a animales sensibles es el procedimiento que se nos aconseja seguir. La investigación puede hacerse a partir de la sangre, líquido cefalorraquídeo, ganglios linfáticos, médula, músculos, etc. La inoculación debe efectuarse rápidamente después de la toma del material, a causa de la fragilidad del parásito. Puede emplearse hámster y el cobayo, pero preferentemente el ratón, por que en éste la toxoplasmosis espontánea es rara; sin embargo, en todos los animales es indispensable hacer un control serológico previo.

El material triturado es diluido en suero fisiológico e inoculado por vía intraperitoneal e intracerebral a un lote de cuatro a seis ratones. Entre el sexto y el décimo días la infección puede ser evidente.

Hemos observado que se han obtenido buenos resultados tratando al animal en forma simultánea con el 1 ó 2 mg. de cortisona por vía parenteral desde el mismo día de la inoculación, pudiendo obtener en esta forma entre el tercero y el cuarto días, una infección manifiesta.

Este método es indispensable e indudablemente el mejor para detectar el parásito. (44)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO 4

COMPARACION DE TECNICAS

4. 1. METODOS INDIRECTOS:

4. 1. 1. INTRADERMORREACCION:

Ventajas:

-Es una prueba de mucho valor para efectuar investigaciones epidemiológicas en una población.

-Es una prueba sencilla y práctica.

-No produce contaminación en las personas que la utilizan en el laboratorio.

Desventajas:

-Sólo se hace positiva después del segundo mes de infección y, en ocasiones tarda hasta más de un año en hacerse positiva y puede permanecer así por toda la vida.

-Es un método puramente cualitativo.

-En casos de tuberculosis puede dar positiva en índices bajos, 14%.

4. 1. 2. REACCION DEL TEST DEL COLORANTE:**Ventajas:**

-Es específica y sensible. (se recomienda como prueba patrón con la que se prerraran las demás).

-Se hace positiva al quinto día de la infección.

-No existe positividad cruzada con la enfermedad de Chagas, sarcoidosis, paludismo y tuberculosis.

-Es económica.

-Es una prueba cuantitativa.

Desventajas:

-Es difícil encontrar sueros humanos frescos que no hallan sido infectados por el toxoplasma y que puedan proporcionar el factor termolábil necesario.

-Otro problema lo constituye la utilización de la cepa del toxoplasma, ya que puede ser más o menos virulenta o más o menos sensible a la lisis.

-Los ratones deben ser sacrificados en el momento favorable, según

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la cepa.

-Pueden ocurrir errores debido al colorante.

-Es muy posible el contagio de las personas que la realizan en el laboratorio, ya que se utilizan cepas vivas.

4. 1. 3. REACCION DE HEMAGLUTINACION INDIRECTA:

Ventajas:

-Aparece positiva a los nueve días de la infección.

-Es un sustituto práctico para la prueba del test del colorante, por su excelente correlación entre hemaglutinación indirecta y test del colorante, en cuanto a positividad y negatividad.

-No produce contaminación en personas que la utilizan en el laboratorio.

-Es una prueba cuantitativa.

Desventajas:

-Es más complicada que la del test del colorante.

4. 1. 4. REACCION DE AGLUTINACION DE LATEX:

Ventajas:

-Es muy rápida.

-No produce contaminación en personas que la utilizan en el laboratorio.

-Es una prueba cuantitativa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Desventajas:

-Da trnato falsas positivas como negativas.

4. 1. 5. REACCION DE FIJACION DE COMPLEMENTO:**Ventajas:**

-No produce contaminación en las personas que la utilizan en el laboratorio.

-Es práctica.

-Es una prueba cuantitativa.

Desventajas:

-Hay reacciones que se negativizan rápidamente y al contrario, otras permanecen elevadas duerante varios años.

-Es menos sensible que la del test del colorante.

-Es positiva con tres semanas de retraso en relación al test del colorante, ya que sólo se hace positiva a los 30 días de adquirida la infección.

-No es de utilidad en enfermedad crónica ocular

4. 1. 6. REACCION DE INMUNOFLORESCENCIA:**Ventajas:**

-Los controles positivos de toxoplasma ya fijados se conservan varias semanas (de -20°C. a -30°C.).

-Los controles negativos reconstituidos en dilución 1:64 son es-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tables por 14 días (de 4°C. a 6°C.).

- Tiene gran exactitud.
- No tiene reacciones cruzadas positivas por otras infecciones.
- No produce contaminación a las personas que la utilizan en el laboratorio.
- Es práctica.
- Es una técnica cuantitativa.
- Es ideal para diagnosticar cualquier tipo de infección toxoplásmica.

Desventajas:

- No se deben utilizar reactivos de diferente origen porque puede haber error (los del mismo origen están ajustados unos con otros).
- La mala limpieza de los portaobjetos puede producir error (no deben contener nada de grasa).

4. 1. 7. REACCION DE LEBISTES RETICULATUS:

Ventajas:

- No produce contaminación a las personas que la realizan en el laboratorio.
- No produce reacciones positivas cruzadas con otras infecciones.
- El pez es bastante común y fácil de obtener.

Desventajas:

- Es una técnica cualitativa.

-Es una técnica poco práctica.

4. 1. 8. REACCION DE HEMAGLUTINACION CON ERITROCITOS DE CARNERO:

Ventajas:

- Es un método sencillo.
- Es tan sensible como la reacción del test del colorante.
- Es menos peligrosa porque no se trabaja con toxoplasmas vivos, por lo tanto, no produce contaminación en las personas que la utilizan en el laboratorio.
- Los resultados se observan a simple vista.
- Es ideal para diagnóstico de infecciones crónicas.
- Es un método cuantitativo.

Desventajas:

-El mal lavado de los eritrocitos puede producir erro así como la mala fijación.

4. 2. METODOS PARASITOLOGICOS:

4. 2. 1. EXAMEN DIRECTO:

Ventajas:

-Pueden utilizarse diversos tipos de material biológico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Desventajas:

-Los resultados negativos no son definitivos porque el parásito no siempre se encuentra en los tejidos examinados.

-Las personas que utilizan esta técnica están expuestas a la contaminación.

4. 2. 2. INOCULACION AL ANIMAL:**Ventajas:**

-Es el método que proporciona mejores resultados.

-Pueden utilizarse diversos tipos de material biológico.

-Los animales que se utilizan para la inoculación se pueden conseguir fácilmente.

Desventajas:

-La inoculación debe efectuarse rápidamente después de la toma de material, a causa de la fragilidad del parásito.

-Las personas que utilizan esta técnica están expuestas a la contaminación.

-El mal manejo de los animales puede producir error.

CAPITULO 5

TRATAMIENTO

A pesar de los innumerables medicamentos ensayados hasta ahora, en vivo y experimentalmente para el tratamiento de esta parasitosis, no existe todavía una droga de alta eficacia, de buena tolerancia y de bajo costo.

Se han hecho múltiples ensayos iniciados por los arsenicales: Triparasamida, Mapharsen, Neosalvarsán, Acetilarsán, Triponarsil, Acetarsona (Adams, Cooney, Kabler 1942; Van Thiel 1950; Warren y Sabin 1962; etc.), y posteriormente con algunos antipalúdicos: Atrebina, Clorhidrato de quinina, Pentaquina, Cloroquina, Isopentaquina, Aminoquinoleina, Bifosfato de Cloroquinina (Warren y Sabin 1942; Van Thiel 1950; Gingrich y Darrow 1951; Teje-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

rian 1963), medicamentos diversos como Acido paraminosalicílico, Yoduro de sodio, Acido desoxirribonucleico, Nitrofurasona, Neftoquinona, Metaclorhidrina, Lactato de rivanol, Azul de metileno y muchos otros productos. (39, 44)

El estado actual del tratamiento de la toxoplasmosis es el siguiente:

Asociación de sulfadiazina-pirimetamina o la spiramicina con eventual corticoterapia. La toxicidad de la pirimetamina impone una estrecha vigilancia hematológica y una corrección de sus efectos por el ácido fólico.

El tratamiento es raramente indicado en la toxoplasmosis adquirida y resulta frecuentemente desalentador en la congénita. La toxoplasmosis ocular se trata bajo ciertas condiciones. (13)

5. 1. DROGAS UTILIZADAS:

5. 1. 1. Sulfamidas.- La eficacia de muchas de ellas fue demostrada en 1942. Administradas en ratones infectados experimentalmente el mismo día por el toxoplasma, algunas sulfamidas a fuertes dosis, son capaces de proteger y asegurar la supervivencia de cierto número de ellos. (10, 44)

Las más activas son las sulfadiazinas: sulfamerazina y sulfadimetrazina, cuya administración es aconsejada a la dosis de 2-8g. diarios, repartidos en el día. El sulfisoxazol y la sulfadimetina son mucho menos efi

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cases que las sulfadiazinas; sin embargo, la sulfapirazina ha resultado en laboratorio, la más activa de todas las sulfamidas hasta ahora utilizadas. No obstante en clínica humana, las sulfamidas administradas aisladamente, nunca han permitido obtener resultados evidentes. Sin embargo, se cree que son capaces de estabilizar ciertas toxoplasmosis congénita. (10)

5. 1. 2. Pirimetamina.- La pirimetamina [diamino 2, 4, (cloro 4' fenil) 5 etil 6 pirimidina] es un antipalúdico de síntesis, cuya acción ha demostrado ampliamente que no sólo permite la supervivencia, sino también una cura radical en animales inoculados experimentalmente con toxoplasma. La dosis toxoplasmócida ha resultado ser, sin embargo, más elevada que la dosis antimalárica útil. El estudio de su modo de acción, ha demostrado que la droga se comporta como un antagonista del ácido fólico y que actúa, por lo tanto, interponiéndose a la síntesis de los ácidos nucleótidos. (10, 39, 44)

Sin embargo, hay que insistir sobre su toxicidad. Es sobre todo capaz de originar desórdenes hematológicos por suspensión de la maduración hematopoyética de la médula ósea. Mientras que la toxicidad hematológica de la sulfadiazina es débil.

Otras manifestaciones son más raras: convulsiones y alopecia han sido observadas consecutivamente a la administración de muy frecuentes dosis. Las náuseas son reincidentes, la cefalea y sequedad de la boca, generalmente no obligan a suspender el tratamiento. No han sido observadas úlceras, ni hemorragias digestivas.

EL SIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por estos incidentes, la posología a que debe ser administrado el producto será calculada muy cuidadosamente. Las dosis propuestas para el adulto varían de 25-75 mg. por vía oral. En las uveítis toxoplásmicas, se ha utilizado una dosis de ataque de 100 mg. el primer día y de 50mg. los días siguientes durante 3 ó 15 semanas, según los resultados oftalmológicos.

El estudio de la acción de la pirimetamina sobre el toxoplasma estudiado en cultivo sobre tejidos, ha demostrado que a la dosis de un microgramo por mililitro previene la multiplicación del parásito sin destruirlo. Esta destrucción sólo es asegurada a la dosis de 10 microgramos por mililitro. Parece conveniente obtener un índice de 3 a 4 microgramos por mililitro. (10)

5. 1. 3. Asociación Sulfamidas-Pirimetamina.- Estos productos, cuando van asociados, están dotados de una importante acción sinérgica. En efecto, en estas condiciones son seis veces más activas de lo que se podría esperar, adicionando el simple efecto terapéutico de cada una de ellas. Diez días de tratamiento por lo menos son necesarios para obtener el efecto deseado. Se concibe que, después de este descubrimiento, la utilización de las drogas halla resultado posible y que su asociación sea prácticamente obligatoria en la clínica humana. (10, 39, 44)

5. 1. 4. Sulfonas.- Su actividad antitoxoplásmica fue descubierta por Bioca 1943. Luego, Summers mostró que el 4,4' diamino difenil-sulfona protegía al ratón tan bien o tal vez mejor que la sulfamerazina o el sulfadiazol sin motivar, no obstante, la curación. Hyles y Coleman, que testaron

20 derivados de este grupo, comprobaron que la sulfona madre es la más activa de todas.

La asociación de sulfona madre y pirimetamina está tan bien dotada de una acción sinérgica, como lo está la asociación sulfadiazina-pirimetamina, aunque es 4 ó 5 veces menos intensa que esta última. Esto explica porque la terapéutica por las sulfonas está completamente abandonada en la toxoplasmosis. (10)

5. 1. 5. Spiramicina.- Parece presentar una real eficacia. En laboratorio, se muestra capaz de prolongar la vida de los ratones inoculados con dosis mortales, curarlos y esterilizarlos. Existe una dosis límite por debajo de la cual no puede ser obtenido ningún resultado. Ningún ratón se cura con una dosis inferior de 2 mg. La dosis mínima en el hombre aconsejada sería de 100 mg./Kg. de peso al día, fraccionado en 3 ó 6 tomas, durante 14 días por lo menos; sin embargo, según algunos autores, una dosis de 2 g. en el día, en el hombre adulto y 50 mg./Kg. de peso en el niño parece suficiente. Incluso se ha considerado que, por razón de su buena penetración y de su persistencia en los medios oculares, la spiramicina a la dosis cotidiana y única de 2 g., era el tratamiento preferido en las coriorretinitis toxoplásmicas. La posible sobrevenida de trastornos digestivos y especialmente de diarrea, limita algunas veces las posibilidades del tratamiento.

La Mexocina parece haber dado resultados esperanzadores en la toxoplasmosis pulmonar experimental. (10)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. 1. 6. Acido Folfnico.- Representa un coadyuvante muy efectivo para impedir los efectos tóxicos de la pirimetamina. Mientras que la acción terapéutica de esta última y de la sulfadiazina aparece muy perturbada por la administración de ácido paraminobenzoico y ligeramente por el ácido fólico, comprobamos que el ácido fólico impide los fenómenos tóxicos en el sujeto sin interferirse con la acción quimioterápica sobre el parásito. Frenkel y Hitching han aconsejado añadir esta droga a la asociación pirimetamina-a-diazina, a la dosis de 5mg. diarios, ya sea al título rutinario o al registrar la baja del índice de plaquetas. Después pueden ajustarse las dosis según las reacciones hematológicas del paciente. En un caso de toxoplasmosis aguda grave, el ácido folfnico, a la dosis de 5 a 15 mg. diarios, permitió inhibir leucopenia y trombopenia, evitando así la suspensión del tratamiento. Posteriormente se han podido apreciar los efectos favorables de este tratamiento sobre la leucopenia del lactante que puede regresar de manera espectacular. (10)

5. 1. 7. Los Corticoides.- En los animales de experimentación recientemente inoculados, los corticoides disminuyen la resistencia del animal agravando netamente la enfermedad. Al contrario, no parecen nocivos en la toxoplasmosis crónica. (10)

En clínica humana, se han observado, sin ninguna duda, toxoplasmosis graves en sujetos debilitados sometidos precedentemente a corticoterapia. Sin embargo, en el curso de una encuesta serológica sistemática, se pudo observar cierto número de niños con toxoplasmosis adquirida infraclínica, con motivo de corticoterapias de larga duración sin notar la menor consecuencia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

desfavorable.

Buen número de argumentos militan en favor de su utilización: produce disminución de los fenómenos inflamatorios y, por consiguiente, prevención de la necrosis y mejor penetración de las drogas específicas en los tejidos infectados. Se ha registrado que, además, impiden netamente ciertos fenómenos secundarios, sin duda idiosincráticos debido a las drogas, y que permitan proseguir o reanudar un tratamiento por pirimetamina y adiazina no tolerado precedentemente.

En oftalmología, las lesiones oculares desprendiéndose casi siempre de una toxoplasmosis crónica, ofrecen pocos riesgos de ser agravadas. Por otra parte, se ha demostrado que los corticoides podían restaurar la permeabilidad normal de barrera sangre-humor acuoso. Es sabido que pueden impedir la constitución de lesiones irreversibles de la retina. Además son capaces de mejorar por sí solos la mayoría de las uveítis, de tal forma que, cuando se les asocia a una droga específica, resulta difícil atribuir los efectos desfavorables a uno u otro de los asociados. El mecanismo alérgico de las crisis coriorretiníticas de la toxoplasmosis ha sido invocado con gran probabilidad. Esta hipótesis es un argumento suplementario en favor de la corticoterapia.

Para que resulte eficaz, puede uno arriesgarse a utilizar fuertes dosis de ataque. Sin embargo, algunos se han declarado partidarios de dosis débiles, análogas a aquellas administradas en el tratamiento de las colagenosis, porque las dosis demasiado fuertes, además de favorecer la penetra-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ción intracelular de las drogas, podrían incluso impedirla.

Sea como fuere, el tratamiento de ataque debe ser seguido de una cura a dosis lentamente regresivas. En la elección de la droga en caso de uveítis, hay que tener en cuenta las posibilidades de penetración intracelular. La experimentación con el animal ha demostrado que con los diversos metilados de la prednisona (dexametasona, metilprednisona), esta penetración era mejor, tanto cuando se les administraba por vía general como por administración tópica.

En práctica, en las localizaciones oculares, puede darse preferencia a la metilprednisona que no motiva insuficiencia suprarrenal tan rápidamente como lo hace la dexametasona a la dosis de ataque de 16 a 30 mg. por vía general y en colirio del 0.1 al 0.5%. La prednisona puede ser administrada en las formas ganglionarias a la dosis inicial de 30 a 50 mg. (10)

5. 2. INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Al ser las drogas más activas, especialmente la pirimetamina, de empleo delicado, no deben ser utilizadas a la ligera. Hay que recordar que su acción queda limitada a las formas libres de parásito; es decir, a las formas evolutivas de la enfermedad. El tratamiento específico no ejerce ninguna acción sobre la forma quística del toxoplasma y por ello, no tiene ningún poder profiláctico sobre los brotes de las formas crónicas.

En las toxoplasmosis experimentales, la parasitemia dura 48 horas; luego el parásito invade las células multiplicándose. Por lo tanto, para ser eficaz, el tratamiento debe ser precoz. Así pues, en caso de presunción bastante categórica, hay que saber emprender el tratamiento incluso antes de conocer los resultados del laboratorio. Recordemos, sin embargo, que nunca se está seguro del diagnóstico mientras que no ha sido confirmado con toda evidencia por resultados serológicos significativos. Las indicaciones son variables según el tipo de enfermedad. (10)

5. 2. 1. Toxoplasmosis Congénita.- El tratamiento debe ser emprendido cuando existan signos clínicos o biológicos de evolutividad. Así pues, será instaurado a partir del período neonatal en caso de ictericia, de esplenomegalia o de eosinofilia; cuando existan signos inflamatorios al examinar el líquido cefalorraquídeo o lesiones coriorretínicas evolutivas. Sin embargo, no es conveniente tratar las formas graves cuyas importantes secuelas resultan plenamente irreversibles. Es importante saber que entre el tercero y décimo meses de vida se observan frecuentemente brotes evolutivos que pueden manifestarse por la aparición relativamente tardía de los signos clínicos y por la ascensión de los anticuerpos que suceden a su baja relativa. Por otra parte, es frecuentemente durante este período que el diagnóstico es evocado por primera vez. Conviene por lo tanto, descubrir signos biológicos de actividad durante el segundo y tercer trimestres de vida: reascensión de los anticuerpos, eosinofilia, hiperalbuminorraquia, pequeña hipercitosis raquídea, fn dice de anticuerpos relativamente más elevados en el líquido cefalorraquídeo que en la sangre, teniendo en cuenta el índice de globulinas en estos dos medios, y signos inflamatorios por examen oftalmológico. La presencia de estos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

signos debe hacer aumentar la vigilancia y motivar un tratamiento prolongado.

La frecuencia de las manifestaciones evolutivas clínicas o paraclinicas del segundo y tercer trimestres de vida, nos parece justificar un tratamiento sistemático durante este período, incluso en ausencia de signos de evolución cuando se está seguro del diagnóstico. (10)

5. 2. 2. Toxoplasmosis Adquirida.- La forma adquirida, contraída en Francia por más de 85% de pacientes antes de la edad de 30 años, es la mayoría de veces inaparente o benigna y no merecería ser objeto de un tratamiento sistemático. Sólo se tratarán, pues, las toxoplasmosis adquiridas graves, algunas de ellas han resultado mortales y las formas que por el hecho de la intensidad sintomatológica de su prolongación o del terreno en que sobrevienen, merecen que su evolución sea inhibida.

Se han obtenido importantes resultados, además de sorprendentes, en casos en que un síndrome toxiinfeccioso, un examen, una lesión visceral u ocular y manifestaciones encefálicas testimoniaban la gravedad de la enfermedad.

Asimismo, pueden tratarse los casos en que la fiebre, las adenopatías y el síndrome mononucleósico parecen suficientemente importantes como para no curarse espontáneamente en una o dos semanas. En todo caso, las meningoencefalitis y las complicaciones oculares son indicaciones terapéuticas de toda evidencia. (10)

5. 2. 3. Toxoplasmosis Ocular.- Parece ser actualmente, la forma que requiere ser tratada con mayor frecuencia.

En presencia de una uveítis posteriormente se plantean dos problemas: ¿es toxoplásmica?, esta toxoplasmosis ¿es congénita o adquirida?

La importancia y frecuencia de la toxoplasmosis ocular están actualmente bien definidas gracias a algunos trabajos generales. Según algunos de ellos la enfermedad es responsable del 8% de las uveítis periféricas. Esta proporción alcanza para otros, incluso el 31%. Sobre todo, motiva lesiones del segmento posterior, pero algunas veces puede determinar, además de las coriorretinitis típicas, alteraciones no específicas: desprendimiento de retina, hemorragias retiníticas y cataratas.

La toxoplasmosis ocular puede ser eliminada si la serología es negativa. Si es positiva su presencia es posible, aunque no cierta. La mayoría de las veces el índice de anticuerpos es débil en las toxoplasmosis oculares y los brotes evolutivos locales no lo modifican. La evidenciación de una producción local de anticuerpos, según la técnica de Desmonts, ha permitido, sin embargo, provocar el diagnóstico de toxoplasmosis ocular. El índice de anticuerpos en el humor acuoso del ojo puede llegar, efectivamente, hasta ser 300 veces más elevado que el del suero. Si el coeficiente sobrepasa ocho puede ser considerado como una prueba evidente de toxoplasmosis ocular.

Por último, una vez probado el diagnóstico de toxoplasmosis ocular, queda por saber si ésta es congénita o adquirida. Los argumentos anamnésticos

en favor de una infección congénita (prematuration, ictericia neonata, clasificaciones intracraneales, retraso psicomotor) faltan frecuentemente. Sin embargo, basándonos en los datos estadísticos, podemos estimar que, de diez casos, por lo menos en nueve la toxoplasmosis es ocular del niño o del adulto es debida a una infección congénita revivificante. El hecho de que las lesiones oculares hallan aparecido después de muchos años no es motivo para rehusar el diagnóstico. La frecuencia con que la uveítis toxoplásmica alcanza la mácula, se caracter frecuentemente bilateral y el género inopinado de los brotes, justifican el tratamiento de urgencia de la misma. (10)

5. 2. 4. Toxoplasmosis de la Mujer en Cinta.- El feto humano es contaminado cuando la madre contrae una toxoplasmosis adquirida después del segundo mes de gestación; sin embargo, esta contaminación no es obligatoria. Puede considerarse que una mujer portadora de anticuerpos antes de la gestación, en el momento de la concepción o durante los dos primeros meses del embarazo, no presenta ningún riesgo de contaminar al feto. Al contrario, es conveniente tratar sistémicamente a las mujeres con toxoplasmosis adquirida posteriormente a esta fecha. Al ignorar el potencial teratogénico de ciertas drogas antitoxoplásmicas, parece preferible limitarse a la utilización de sulfamidas y de la spiramicina. La pirimetamina podría, además ser proscrita por el solo hecho del peligro de trombopenia y de hemorragia. (10)

5. 3. CONDUCCION PRACTICA DEL TRATAMIENTO:

Aunque el acuerdo es realizado sobre ciertos puntos: necesidad de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

asociar pirimetamina (Malocide) y adiazina (Sulfadiazina), y utilidad de los esteroides, la conducción del tratamiento sufre amplias variantes según los autores y la forma que toma la enfermedad.

1°. Es en el tratamiento de las toxoplasmosis oculares donde el esquema terapéutico tiende mejor a uniformizarse. El que ha sido propuesto por Fajardo y Cols, parece ser el mejor. Comporta la asociación de pirimetamina 100 mg. el primer día, posología reducida al cabo de dos días a una dosis de sostenimiento de 50 mg. diarios y sulfadiazina 4 mg. diarios. Estas dosis son administradas por vía oral en una vez respecto a la pirimetamina y 4 veces respecto a la adiazina. Este tratamiento debe ser proseguido hasta que las lesiones oculares sean pigmentadas por un amplio borde cicatrizal. De esta forma, puede llegarse a proseguir el tratamiento durante tres o quince semanas (de 5 a 8 semanas por término medio). En el niño, antes de los doce años, se utiliza una dosis inferior calculada, si es necesario, según la superficie corporal. El tratamiento por adiazina puede proseguirse durante más tiempo que la pirimetamina, si esta última fuera mal soportada. En caso de intolerancia pueden sustituirse estas drogas por la spiramicina 2 g. en una vez, según ciertos autores, 6 g. al día principiando y luego 4 g. al día en cuatro tomas, según otros.

En todos los casos hay que asociar un esteroide: la metilprednisolona (Medrol) preferente de 12 a 16 mg. diarios, disminuyendo progresivamente las dosis cuando los signos inflamatorios hallan desaparecido al nivel de la retina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Este tratamiento debe comportar ciertas precauciones. Hay que administrar bicarbonato sódico para prevenir las complicaciones renales de las sulfamidas. El estudio semanal del hemograma con examen del índice de plaquetas es indispensable. Si la tasa de leucocitos desciende a 4,000 o menos y si la trombopenia fuese de 100,000 o menos debe administrarse ácido fólico por vía intramuscular a la dosis de 6 a 9 miligramos diarios. Si al cabo de 5 o 7 días, la leucopenia y la trombopenia no cediesen, es preferible suspender la pirimetamina. Pueden utilizarse drogas antieméticas para reducir eventuales reacciones gastrointestinales. (10)

El oftalmólogo juzgará si es conveniente añadir a este tratamiento otro mifrático local (clorhidrato de neosinefrina al 10%, sulfato de atropina al 1%) así como un tratamiento esteroideo tópico a base de metil-prednisona al 0.1%. Por último, algunas veces es necesario utilizar un tratamiento antiglaucomatoso a base de acetazolamida (Diamox). Por ejemplo, en caso de hipertensión ocular.

Los test de curación son: la cicatrización de la lesión coriorretínica y la desaparición de un eventual velo del cuerpo vítreo.

El análisis de los resultados obtenidos ha mostrado que la uveítis queda inhibida al cabo de 9.5 semanas por término medio con la asociación pirimetamina-sulfadiazina-esteroides; en 20.3 semanas con la asociación spiramicina-esteroides y en 13 semanas con los esteroides solos. Según Perkins, con la pirimetamina se obtiene el 70% de mejoría, en cuatro semanas sobre el total de las uveítis y el 88% en las uveítis posteriores frente al 50% de me

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

jorfa, sin esta droga. Según Chodos, la asociación spiramicina-esteroides aporta el 88% de curaciones en las lesiones coriorretínicas, aunque estos resultados son unas veces admitidos y otras muy rehusados. (10)

2°. En la toxoplasmosis adquirida con la forma ganglionar, se utilizará preferentemente la asociación spiramicina-esteroides en una cura de 10 a 20 días, según la importancia del síndrome clínico. La spiramicina (Provamicina) será administrada a la dosis de 2 a 4 g. diarios, en cuatro tomas y asociada, ya sea a la prednisona (Cortancy) dosis de ataque de 30 mg., o a la metildeltacortisona 20 mg.

En las formas de tipo grave, con exantema y posibilidad de lesiones multivisceral, meningoencefálica u ocular, es preferible utilizar, desde un principio, la combinación pirimetamina-sulfadiazina, por razón de su demostrada eficacia. Una cura de 20 días asociando pirimetamina: 50 mg. el primer día y 25 mg. los siguientes, adiazina: 4 g. diarios y un tratamiento esteroideo parece suficiente. Una vez más se impone la vigilancia hematológica semanal o bisemanal. Repetimos que el tratamiento de la toxoplasmosis adquirida no debe ser sistemático y que sus indicaciones son en definitiva bastante raras.

3°. En la toxoplasmosis congénita típica, se utilizará, asimismo, la asociación pirimetamina de 1 a 1.5 mg./Kg. de peso, sin sobrepasar la dosis de 10 mg. el primer día, 5 mg. los días siguientes en el lactante, sulfadiazina 0.20 g./Kg. de peso al día y prednisona 1.5 mg./Kg. de peso o metildeltacortisona 1 mg./kg. de peso. Puede hacerse una cura de 20 días o inclu-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

so varias espaciadas por un intervalo de 10 a 30 días. Puede ser útil administrar la spiramicina 50 mg./kg. de peso al día, durante el intervalo de las curas. La vigilancia hematológica, especialmente la de las plaquetas, debe ejercerse cada tres días, aconsejándose la utilización del ácido fólico, ya sea sistemáticamente, ya al aparecer una leucopenia o una notable trombopenia, a la dosis de 5 a 10 miligramos diarios.

En la toxoplasmosis congénita latente, se ha utilizado la spiramicina sola, de 125 a 250 mg. diarios, durante un mes, en el tercer trimestre de la vida. Las curas pueden ser repetidas en varias ocasiones.

Los resultados del tratamiento de la toxoplasmosis congénita resultan frecuentemente desalentadores. En realidad, son difíciles de apreciar pues se ignora generalmente cuál hubiera sido la evolución sin intervención de las drogas. Con mucha frecuencia, las lesiones anatómicas están por encima de los recursos terapéuticos. (10)

4°. La Toxoplasmosis Materna: en realidad, como se podría llegar a ser más eficaz, es asegurando la profilaxis de la fetopatía toxoplásmica. Conviene descubrir a las mujeres cuya serología es negativa a la edad parturienta y someterlas a una vigilancia clínica y sobre todo serológica en ocasiones de todo embarazo. Cuando la toxoplasmosis evidente se manifiesta después del segundo mes, se puede prever un tratamiento con spiramicina de 2 a 6 g. diarios, durante un mes por lo menos. Este tratamiento puede ser proseguido hasta que el índice de anticuerpos llegue a ser elevado y estable, lo que en principio protege de una lesión placentaria la cual contaminaría al

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

feto. Por último, importa tratar al recién nacido desde el nacimiento con spiramicina en ausencia de diagnóstico clínico. Se vigilará la evolución de los anticuerpos del niño, si desaparecen entre el séptimo y noveno meses, se estimará que no había sido contaminado. Si después de una baja de índices que pueden ser más débiles, hay reascenso de los anticuerpos, la toxoplasmosis congénita será considerada como evidente y será objeto entonces, de una o varias curas de spiramicina o incluso de pirimetamina y adiazina. (10)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO 6

CONCLUSIONES

En la época en que vivimos nos damos cuenta que los problemas que la toxoplasmosis ocasiona en la especie humana, aumenta cada día más y más; por tal razón elegí este tema por considerarlo de suma importancia.

Después de realizar este trabajo concluyo lo siguiente: El *Toxoplasma gondii* tiene dos formas de reproducción, una endodiogenia y otra esquizogónica; en la primera sufre una división binaria y una gemación interna, en la segunda sufre una división del núcleo varias veces, dando origen así a nuevos parásitos hijos.

El principal transmisor de la toxoplasmosis es el gato, considerando a éste como el huésped definitivo, ya que la gametogenia se realiza en la luz intestinal del mismo, expulsando posteriormente los oocistos; los demás felinos y el hombre se consideran huéspedes intermediarios.

La toxoplasmosis no es hereditaria, pero puede infectar al producto dentro del claustro materno, debido a que es el único parásito que puede atravesar la barrera placentaria.

En una toxoplasmosis existen tres períodos: agudo, subagudo y crónico.

Durante el estado agudo persiste la parasitemia pero se disipa cuando aparecen los anticuerpos.

Los órganos más frecuentemente afectados son hígado, ojos, bazo, ganglios, pulmones, cerebro y músculos.

De todas las formas clínicas adquiridas, la septicémica es la más grave, ya que casi siempre es mortal; afortunadamente es muy rara.

En la toxoplasmosis congénita, cuando el producto es infectado tempranamente puede nacer sano, porque la enfermedad pasa todas las etapas antes del nacimiento. Cuando la infección sucede poco antes del nacimiento, el producto no presenta trastornos porque la enfermedad se encuentra en período de incubación; pero después puede presentar: hidrocefalia, manifestaciones

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

neurológicas, calcificaciones intracraneales, síntomas oculares denominados, toxoplasmosis latentes.

La gravedad de la enfermedad con la invasión del feto debe ser más benigna cuanto más tarde se presente, digamos en las postrimerías del embarazo, debido a que el feto ha empezado a formar sus propios anticuerpos neutralizantes que inhibirán la acción del toxoplasma.

La toxoplasmosis adquirida en el niño puede presentarse en cualquier edad, manifestando cuadros clínicos semejantes a los de la congénita; con la diferencia de que en la primera la evolución de la enfermedad es más rápida.

En los adultos la toxoplasmosis siempre es evolutiva ya sea inaparente, grave o mortal.

La infección adquirida en el laboratorio es generalmente grave.

De las técnicas indirectas para el diagnóstico de la toxoplasmosis, la más sensible, práctica y específica es la de inmunofluorescencia por parte de muchas ventajas y pocas desventajas fáciles de corregir.

De las técnicas directas, la más efectiva es la de inoculación en animales, pero tiene una gran desventaja, la posible contaminación del individuo que la utilice, ya que trabajará con toxoplasmas vivos; además de ser un poco complicada.

Una reacción positiva con índice bajo de anticuerpos indica una infección, pero no una enfermedad.

Por débil que sea un título de anticuerpos indican una infección toxoplásmica que ha tenido lugar en cualquier momento de la vida del ser y que, aunque en el momento actual no presenta un cuadro patológico manifiesto, en cualquier momento puede desarrollarlo.

Cuando se obtienen resultados positivos verificados, con títulos altos de anticuerpos en un mismo suero, podemos diagnosticar con certeza toxoplasmosis.

Para una buena identificación y diagnóstico de toxoplasmosis acertado, debe prevalecer un criterio biológico, conocimiento patogénico, estudios comparativos de varias reacciones serológicas, verificar los resultados en diversos tejidos e inoculación a diferentes animales.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Altshuler G., Mc. Adams A. J.
The role and the placentas in fetal and perinatal pathology highlights
of and eighth months study.
Am. J. Obstet. and Gynec. No. 113. (1972).
Pags. 616-626.
- 2.- Babson and Benson.
Embarazo de Alto Riesgo y Cuidado Intensivo del Recién Nacido.
Editorial: Panamericana.
Argentina 1973.
Pags. 74-83.
- 3.- Biagi Francisco.
Enfermedades Parasitarias.
La Prensa Médica Mexicana.
Segunda Edición (1980).
Pags. 173, 176, 179, 181, 182, 352, 355.
- 4.- Boriani P., Maekelt G., Bocalandro I., Aristimuño J.
Un Caso de Toxoplasmosis Adquirida en el Adulto. Forma Generalizada,
Ganglionar, con Miocarditis y Coriorretinitis.
Acta Médica Venezolana. 19-5, 6. (1969).
Pags. 151-157.
- 5.- Brothwell Don R. and Powers Rosemary.
British Museum. Congenital Malformations of Skeleton in Earlier Man.
British England (1958-1963)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 6.- Bruson Gall.
Tratado de Patología Humana.
Editorial: Interamericana.
Primera Edición (1975).
Pags. 47-92.
- 7.- Caballero G., Clavero N., Villar D., Botella Ilusia.
Esterilidad e Infertilidad Humana.
Editorial: Interamericana.
Barcelona España 1973.
Pags. 63-75.
- 8.- Conley Frances K. and Jenkins Day ann.
Immunohistological Study of the Anatomic Relationship Response in
the Brains of mice Chronically Infected with Toxoplasma gondii.
Infection and Immunity. March 1982.
Pags. 1184-1192.
- 9.- Couvreur Jacques.
Congenital Toxoplasmosis in Twins.
J. Pediatrics. 89-2 (1976).
Pags. 235-240.
- 10.- Couvreur Jacques y Desmouts Georges.
Estado Actual del Tratamiento de la Toxoplasmosis.
Extracto de Vie Médicale No. 3. (1964)
Pags. 455-467.
- 11.- Del Valle, Calandra, Requeira, Mormandi.
Aborto. Toxoplasmosis.
Editorial: Médica Panamericana.
Buenos Aires Argentina 1973.
Pags. 28-63.
- 12.- Desmouts G. and Couvreur Jacques.
Toxoplasmosis in Pregnancy and its Transmission to the Fetus.
Bull. N. Y. Academ. Med. 50. (1974)
Pags. 146-159.
- 13.- Espinoza de los R. V. M.: A. E. Machain.
Toxoplasmosis Humana Estudio de 329 Binomios Maternofetales.
Academia Nacional de Medicina. Primer Centenario.
México 1974.
Pags. 322-327.
- 14.- Fritz Fuchs, Kimball B. H. Kean.
Tratamiento de la Toxoplasmosis Durante el Embarazo.
Clin. Perinatol.
México 1974.
Pags. 35-42.
- 15.- F. Sanz Martín.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Toxoplasmosis.
Revista Clínica Española. Tomo 124-3.
México 1972.
Pags. 43-69.
- 16.- Fray G. P., Kimball A. C., Bauer H.
Studies on Toxoplasmosis: The Posterior Cervical Lymph Node in Toxoplasmosis.
Am. J. Pathol 69 (1972).
Pags. 349-356.
- 17.- Gómez E., Lozano, Tsutsumi.
Ultraestructura de la Fase Proliferativa y Pseudoquistica del Toxoplasma gondii.
Revista Latinoamericana Microbiológica. Vol. 17-2 (1975)
Pags. 105-117.
- 18.- Halling W.
Current Status of Serologic Testing Facilities for Toxoplasmosis.
Am. J. Clin. Pathol. No. 49. (1968).
Pags. 583-589.
- 19.- Hughes H. P. A. and Balfour A. H.
An Investigation of the Antigenic Structure of Toxoplasma gondii.
Parasite Immunology. No. 3. (1981)
Pags. 235-248.
- 20.- Jawetz Ernest, Melnick Joseph L., A. Edward, Adelberg.
Manual de Microbiología Médica.
El Manual Moderno.
Séptima Edición. (1977)
Pags. 333, 335, 589, 608, 617.
- 21.- Kagan I. G., Fox H. A., Walls K. W. et al.
The Parasitic Disease of Childhood with emphasis on the Newer Diagnostic Methods.
Clin. Pediatrics. No. 6. (1967)
Pags. 641-654.
- 22.- Karasawa Tsutomu, Shikata Toshio, Takizawa Ichiki, Morita Koichi, and Komukai Minoru.
Localized Hepatic Necrosis Related to Cytomegalovirus and Toxoplasma gondii.
Acta Pathology J. pn. Tomo 31-3 (1981).
Pags. 527-534.
- 23.- Kean Md. B. H., C. Kimball ph. D. Anne.
The Complement Fixation test in the Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis.
Am. J. Dis. Child. Vol. 131. (1977).
Pags. 104-111.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 24.- Kimball A. C., Kean B. H., Ruchs F.
Congenital Toxoplasmosis: A. Prospective Study of a 4048 Obstetrics Patients.
Am. J. Obstet. Gynecol. No. 111. (1971)
Pags. 211-219.
- 25.- Martínez Baez M. C.
Manual de Parasitología Médica.
Editorial: La Prensa Médica.
Segunda Edición.
México (1967).
Pags. 213-247.
- 26.- Molina Pasquel.
Investigación de Anticuerpos contra el *Toxoplasma gondii* por medio de la Inmunofluorescencia en Mujeres con Embarazos Anormales.
Revista Investigación Clínica Salud Pública. 31-1. (1971).
Pags. 27-39.
- 27.- Morris J. E.
Patología Fetal y Neonatal.
Editorial: Pediátrica.
Barcelona España 1972.
Pags. 90-106.
- 28.- Myers R. E.
Brain Pathology Following Fetal Vascular Occlusion.
Invest. Ophthalmology. No. 8. (1969).
Pags. 41-50.
- 29.- Norby et Al.
Recurrent Toxoplasmosis.
Scand J. Infection Dis. 8-4. (1976)
Pags. 275-276.
- 30.- Palomino Dena, Soto, Villegas.
Un Caso de Toxoplasmosis.
Bull Med. Hosp. Infantil No. 1.
México 1950.
Pags. 29-39.
- 31.- Papini M.
Anticorpi I. F. Antitoxoplasma gondii ed Intradermoreazione alla Toxoplasmosis in un Gruppo de Dermopazienti.
Ann. It. Derm. Clin. Sper. 35. (1981).
Pags. 3-9.
- 32.- Remington J. S.
The Present Status of the IgM Fluorescent Antibody Tecnic uv the Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis.
J. Pediatrics 75. (1960)
Pags. 1116-1124.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 33.- Remington J. S., Jacobs L., Milton M. L., Dauffman H. E.
Chronic Toxoplasma Infection Human Uterus.
J. Parasitology. 44. (1958).
Pags. 587.
- 34.- Robbins.
Tratado de Patología.
Editorial: Interamericana.
Tercera Edición.
México 1967.
Pags. 230-268.
- 35.- Roch E.
Sumario de Toxoplasmosis.
Editorial: Patria.
México 1976.
Pags. 110-159.
- 36.- Roch E.
La Toxoplasmosis en Relación con la Higiene Materno-Infantil.
Revista Higiene Mexicana. 13-6. (Nov.-Dic.-1961).
Pags. 203-207.
- 37.- Roch E., Bravo M. A., Becherele.
Insidencia de Toxoplasmosis Congénita en una Muestra de 2186 Nacidos Vivos en la Ciudad de México.
Revista Instituto de Salud Enfermedades Tropicales Volumen 22 Nos. 3, 4.
México 1961.
- 38.- Roch E., Varela G.
Diversos Aspectos de la Toxoplasmosis en México.
Revista Salud. Publicación 26. -
México 1966.
Pags. 31-49.
- 39.- Salazar, Battan C. M., Soriano G., Hurtado L., Molina P. Carral R.
Miocardipatía Causada Probablemente por Toxoplasma gondii.
Instituto Nacional de Cardiología. Vol. 42.
México 1972 (Nov.-Dic.).
- 40.- San Cristobal et. Al.
Toxoplasma Cyst in Vaginal and Cervical Smears.
Acta Cytol. (Baltimor). 20-4. (1976).
Pags. 285-286.
- 41.- S. Auja Aline y Aguilar Patricia.
Estudio sobre la Frecuencia de Ooquiste de Toxoplasma gondii en el gato doméstico del Distrito Federal.
Gaceta Médica de México Vol. 113. (1977).
Pags. 10, 20, 33.

TEBIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 42.- Significado de la Toxoplasmosis como Causa de Enfermedad Humana.
Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. (1968).
Pags. 530-537.
- 43.- Siim J. C.
Acquired Toxoplasmosis: Report of Seven Cases With Strongly Positive
Serologicl Restions.
Jama 147. (1951).
Pags. 1641-1645.
- 44.- Tejerina Raygana Mario (Dr.).
Estudio de la Toxoplasmosis Humana Adquirida.
Editorial: Paz Montalvo.
Pags. 47-122.
- 45.- Test de Inmunofluorescencia para Toxoplasma.
Manual del Curso en Hoechst Colombiana S. A. (1982)
Pags. 13-17.
- 46.- Velazco Vera G.
Investigación Correlativa de Anticuerpos contra Toxoplasma gondii por
Inmunofluorescencia en Madres con Niños Aparentemente Sanos y Madres
con Productos Prematuros y Males Congénitos.
- Tesis Hospital de Enfermedades Tropicales.
México, 1974.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN