

Nº DE SERIE STANDARD INTERNACIONAL
C.R. ISSN 0001-6012

acta médica *costarricense*



VOL. 16 -:- Nº 1
SAN JOSE, COSTA RICA
ENERO - ABRIL 1973
COLEGIO DE MEDICOS
Y CIRUJANOS

XV CONGRESO MEDICO CENTROAMERICANO

San José, Costa Rica

4 al 8 de diciembre de 1973

*

III Congreso Internacional de Parasitología

Munich 1974

*

IX Congreso Latinoamericano de Patología

Mérida Yucatán

25 al 30 de noviembre de 1973

NUMERO DEDICADO A TOXOPLASMOSIS

EN ESTE NUMERO: Beta talasemia. Isoprinosine en enfermedades neurológicas. Hemoglobinas anormales. Escorbuto. Obstrucción de anastomosis en gastrectomizados. Componente auricular de primer ruido cardíaco. Otomicosis.

ACTA MÉDICA COSTARRICENSE

COLEGIO DE MEDICOS Y CIRUJANOS

VOLUMEN 16 — ENERO — ABRIL 1973 — NUMERO 1

SAN JOSE, COSTA RICA

CONTENIDO:

Editorial	3
FRENKEL, JACOB K.; RUIZ, ARMANDO.—Toxoplasmosis humana. Una revisión	5
CÉSPEDES, RODOLFO; MÜLLNER, FLORA; SEGURA, JUAN J.; RUIZ, PEDRO J.; INGIANNA, MARIO; ACUÑA, RAFAEL A.—Miositis toxoplásmica aguda en un adulto	75
Crónica	83

Editorial

Veinte años de experiencia realizando autopsias de pacientes con toxoplasmosis, en su inmensa mayoría niños de pocos días hasta 10 años de edad, nos han permitido mirar con realismo y con gran preocupación el problema de esta parasitosis. Pensamos que seguramente habrá en la población infantil miles de pacientes que han hecho la enfermedad sin morir, probablemente no diagnosticados, que puedan haber curado espontáneamente o tener un proceso latente, cuya evolución futura es impredecible.

Los pediatras, oftalmólogos, obstetras, ginecólogos y patólogos tenemos alguna idea del problema, pero este es poco conocido por la inmensa mayoría de los médicos en otras especialidades y también por otros trabajadores en el campo de la salud. En la literatura latinoamericana, con algunas excepciones, es evidente que la toxoplasmosis no figura como asunto de primera línea.

La relación de esta protozoosis con el aborto único o repetido y la magnitud de su implicación en encefalopatías congénitas tienen que ser motivo de mayor estudio. Para una gran mayoría de los pueblos, pequeños y grandes de la América Latina y también de otros continentes, los medios de diagnóstico y la concepción integral del problema de la toxoplasmosis son inadecuados e insuficientes, por ello ACTA MEDICA COSTARRICENSE se complace en publicar uno de los más completos estudios sobre el tema, realizado por dos serios investigadores de la Biología y de la clínica de esta interesante enfermedad.

Dr. RODOLFO CESPEDES F.

Febrero de 1973

Toxoplasmosis humana - Una revisión

DR. JACOB K. FRENKEL*

DR. ARMANDO RUIZ**

Esta revisión se realizó con la ayuda de un "grant" de la Fundación Ford otorgado a la Universidad de Kansas para investigaciones conjuntas en América Central

* Departamento de Patología y Oncología. Centro Médico de la Universidad de Kansas. Ciudad de Kansas, Kansas, EE.UU.

** Departamento de Parasitología. Universidad de Costa Rica. Ciudad Universitaria, Costa Rica.

INDICE

	Pág.
Introducción	7
El Parásito	9
Epidemiología	15
Inmunidad	20
Diagnóstico de laboratorio	21
Tipos de toxoplasmosis y su diagnóstico	25
Toxoplasmosis aguda febril	27
Linfadenopatía toxoplásmica	31
Infección asintomática y materno-infantil	35
Encefalitis, especialmente en el huésped inmuno-supreso	40
Toxoplasmosis neonatal con ictericia o encefalitis	45
Retinocoroiditis y uveitis anterior	47
Tratamiento	54
En la toxoplasmosis sintomática aguda	57
En la toxoplasmosis linfática	58
En la toxoplasmosis durante el embarazo	58
En la toxoplasmosis neonatal	59
En la toxoplasmosis ocular	59
En la toxoplasmosis en el paciente inmunosupreso	60
Prevención	61
Bibliografía	63

INTRODUCCION

La toxoplasmosis es una infección producida por un esporozoario del grupo de los coccidios, el *Toxoplasma gondii*, el cual fue descubierto por Nicolle y Manceaux (1908) en gondis, unos roedores que se mantenían en el Instituto Pasteur de Tunes y que murieron de una enfermedad adquirida aparentemente en el laboratorio. Splendore (1909) encontró *Toxoplasma* en Brasil en un conejo de laboratorio. Durante casi 30 años el parásito fue poco conocido, oscuro, sin mayor importancia, sabiéndose sólo que podía producir enfermedad en animales de laboratorio y que había sido descrito en una serie más de animales. No fue sino hasta 1937 en adelante en que se prestó atención a la parasitosis desde el punto de vista de interés humano, gracias a los hallazgos de Wolf y Cowen (1937) quienes refieren por primera vez la presencia de un parásito, que consideraron originalmente como del género *Encephalitozoon*, como causante de meningoencefalitis congénita. Posteriormente Wolf *et al.* (1939) comprueban definitivamente la toxoplasmosis humana al aislar el parásito del cerebro de un niño de 31 días que presentaba convulsiones, hidrocefalia, calcificaciones cerebrales y retinocoroiditis. Luego aparecen las comunicaciones de Pinkerton y Weiman (1940) y Pinkerton y Henderson (1941) donde se describen casos de toxoplasmosis en adultos con aislamiento del parásito. Sabin (1942) hace una revisión de la enfermedad en los niños, considerando la toxoplasmosis como una entidad clínica reconocible en los humanos. A partir de entonces, las numerosas investigaciones realizadas han demostrado la importancia que la toxoplasmosis tiene en la patología humana.

Es, pues, la toxoplasmosis una infección muy común, distribuida universalmente, pero mucho más frecuente en las áreas húmedas de temperatura intermedia y cálida. En Costa Rica la prevalencia de la infección es muy alta, llegando en algunas áreas del país a más del 85% de la población en personas jóvenes (18-25 años), sucediendo lo mismo en otros países de la América subtropical y tropical. Ahora bien, aunque la infección es preponderante, la enfermedad como tal, con manifestaciones clínicas evidentes, es poco frecuente, pero cuando se presenta, puede producir serios problemas para el paciente.

Debe quedar claro y debemos hacer resaltar, que la gran mayoría de las personas, por lo menos en nuestro medio, se infectan en edad relativamente temprana y que la primoinfección se presenta asintóticamente o los síntomas son benignos de manera que pasan inadvertidos, y que sólo un pequeño grupo presenta los síntomas de una toxoplasmosis adquirida.

Un hecho importante sucede cuando una mujer se infecta poco antes o durante el embarazo y presenta una forma activa de la infección, la cual es en la mayoría de los casos asintomática, pero que puede conducir a la infección del feto, siendo así que en estas condiciones aproximadamente un tercio de los niños nacen infectados, algunos de ellos con problemas sumamente serios como retinocoroiditis, encefalitis o hepatitis que pueden ser mortales o dejar graves secuelas.

La presente exposición tiene por objeto dar nociones sobre esta prevalente infección, sus mecanismos de transmisión, diagnóstico y tratamiento, de manera que una mejor comprensión del problema permita evitar en lo posible complicaciones en los niños y en los adultos.

EL PARASITO

El *Toxoplasma* es un protozooario intracelular del grupo de los coccidios, semejante al género *Isospora*. Debemos distinguir una *fase proliferativa* y una *fase quística*, las cuales tienen lugar en los tejidos de muy diversos animales, y además un ciclo *intra-epitelial* en el intestino de félidos. La fase proliferativa predomina durante el período de infección activa y se caracteriza por la presencia de taquizoitos* intracelulares en tejidos muy variados, los cuales se reproducen por un tipo de división binaria interna denominado endodiogonía, que conduce a la formación de un grupo de parásitos que termina con la ruptura de la célula, lo que se acompaña de la subsecuente reacción inflamatoria (Fig. 1, A y B). La fase proliferativa es susceptible a la quimioterapia y sus formas son lábiles, no resistiendo por lo general la acción del jugo gástrico. En las extensiones teñidas con algún variante del Romanowsky, el colorante de Giemsa o de Wright, el *Toxoplasma* se encuentra extra o intracelularmente y se reconoce por su forma en luna creciente, de 4 - 6 micrones de largo por 2 - 3 micrones de ancho, con un citoplasma azulado y un núcleo rojizo paracentral.

En cortes histológicos teñidos con hematoxilina se reconocen fácilmente como grupos de organismos generalmente intracelulares y de forma uniforme. Algunas veces aparecen como cuerpecillos esféricos, dado que sólo el núcleo se tiñe. Cuando se emplea el colorante de Giemsa u otro colorante citoplasmático se puede distinguir su apariencia elongada cuando se miran realmente de lado.

El quiste es un elemento morfológico que juega un papel importante en el ciclo evolutivo del parásito, como sabemos hoy en día. Se caracteriza por poseer una membrana propia y contener hasta cientos de bradizoitos.* Su tamaño varía de 20 a más de 200 micrones y, aunque pueden formarse en otros órganos o tejidos, lo hacen preferentemente en el cerebro, donde aparecen de forma esférica (Fig. 1, C y D) o en las fibras musculares donde tienen forma elongada (Fig. 8). La formación de los quistes es inducida cuando aparece la inmunidad y van a constituir la fase latente de la infección. Cuando el quiste está intacto no se observa reacción inflamatoria a su alrededor; tienen una vida muy larga, probablemente años, y son resistentes al jugo gástrico.

En tejidos conservados a temperaturas de refrigeración ($\pm 4^{\circ}$ C.) se conservan viables cerca de un mes. Otra característica del quiste es que no son susceptibles a las drogas específicas. Los bradizoitos, que miden cerca de 7 x 2 micrones, almacenan glucógeno, lo que facilita su reconocimiento cuando se emplea el reactivo de Schiff, previa hidrólisis con ácido peryódico, tiñendo luego con hematoxilina. La pared del quiste es argentófila y débilmente PAS positiva (Fig. 1, C).

En el huésped normal, el gato y algunos otros félidos, un ciclo epitelial tiene lugar en el epitelio del intestino, principalmente el íleon, donde presenta primeramente una fase multiplicativa (esquizogonías sucesivas) seguida por una fase propagativa (gametogonía) la que termina con la formación de ooquistes que son eliminados al medio externo con las heces (Fig. 2 y 3). Esta fase intestinal constituye una verdadera coccidiosis. Los ooquistes son eliminados inmaduros, son subsféricos y miden 10 x 12 micrones. En condiciones apropiadas el ooquiste continúa su evolución en el medio externo, formando en su interior

* Taquizoitos: Término introducido en el ciclo evolutivo del *Toxoplasma* para señalar a aquellos elementos extraepiteliales que se forman por multiplicación rápida.

* Bradizoitos: término introducido en el ciclo evolutivo del *Toxoplasma* para señalar a aquellos elementos extraepiteliales que se forman por multiplicación lenta.

Fig. 1 – Formas tisulares de *Toxoplasma*

Arriba a la izquierda.

- A. Taquizoitos (corte, tinción PAS-Hematoxilina, 500x)

Arriba a la derecha.

- B. Taquizoitos (frotis por aposición, tinción de Giemsa, 1000x).

Abajo a la izquierda.

- C. Quiste con sus bradizoitos en cerebro humano (corte, tinción PAS-Hematoxilina, 570x).

Abajo a la derecha.

- D. Quiste con sus bradizoitos (frotis por aposición de cerebro, tinción de Giemsa, 800x).

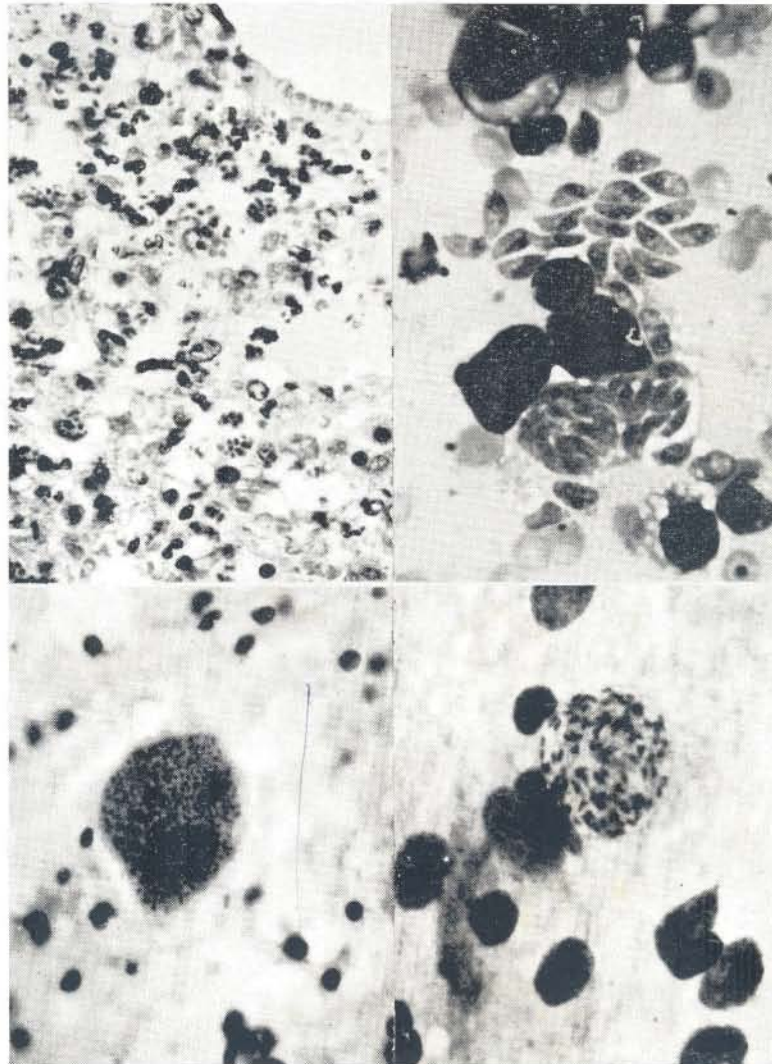


Fig. 1

Fig. 2 y 3

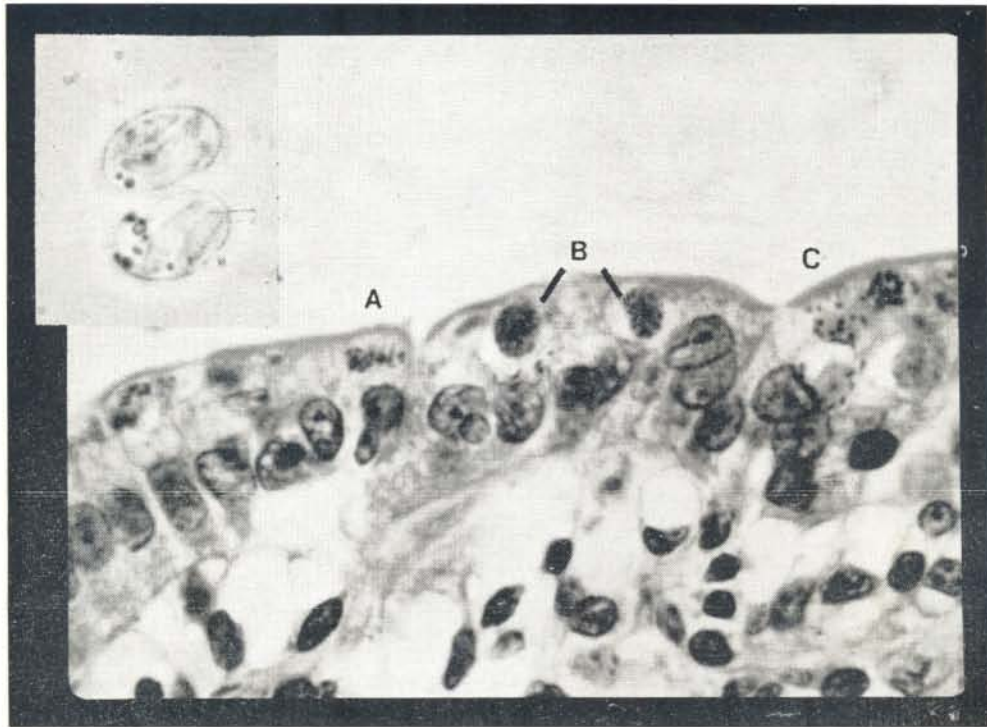


Fig. 2.—Arriba a la izquierda.

Ooquiste maduro obtenido de heces de gato. Muestra dos esporoquistes, cada uno de los cuales contiene cuatro esporozoitos (no todos se aprecian en el mismo plano) y varios gránulos. Preparación a fresco, 1600 x.

Fig. 3.—Abajo.

Estados evolutivos de *Toxoplasma* en el epitelio de la mucosa del intestino delgado del gato. Esquizonte (A), macrogametocitos (B) y microgametocito (C). Hematxilina-eosina, 1600 x.

dos esporoquistes, que se disponen por lo general transversalmente, cada uno de los cuales contiene cuatro esporozoitos (Frenkel, Dubey y Miller, 1970; Frenkel, 1971).

El gato presenta otros parásitos intestinales relacionados: *Isospora felis*, *I. rivolta* e *I. cati* que son fácilmente diferenciables de las formas de *Toxoplasma* (Frenkel y Dubey, 1972).

Dada la morfología parecida, debe diferenciarse el *Toxoplasma* de otros protozoarios tisulares, especialmente del *Sarcocystis*, que se encuentra también en humanos, de *Besnoitia* y *Encephalitozoon* que se encuentran en animales. Las formas tisulares de *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania* se distinguen fácilmente por la presencia del blefaroplasto (cinetoplasto). También debe prestarse atención a los contaminantes como levaduras ovales que en extensiones teñidas pueden confundir al que no está familiarizado con este parásito y especial cuidado debe tenerse cuando se examina material fresco, en preparaciones no permanentes, donde esporas de hongos y granos de polen han inducido a interpretaciones incorrectas en el pasado, como en los trabajos de Langer (1966).

EPIDEMIOLOGIA

Desde que se conoció la verdadera identidad del *Toxoplasma* y se reconoció al gato doméstico (Frenkel *et al.*, 1970; Frenkel, 1971) y otros felinos (Jewell *et al.*, 1972; Miller *et al.*, 1972) como los huéspedes normales del parásito, sabemos que éstos juegan un papel primordial en la distribución del mismo al medio externo. Ya hemos visto que los ooquistes se excretan con las heces y que en una sola defecación pueden ir millones de estos elementos. Los ooquistes requieren de un proceso de maduración en el medio externo para alcanzar el estado infectante o sea la formación de esporozoitos dentro de los esporoquistes. Este proceso se lleva a cabo en 24 a 48 horas cuando la temperatura ambiente es de 25° C. y hay suficiente oxígeno y humedad. En medios anaeróbicos la esporulación no se realiza y ésta se retarda cuando la temperatura es inferior a la indicada pudiendo durar el proceso 25 días cuando la temperatura es de 11° C.; a 4° C. los ooquistes no evolucionan. Temperaturas mayores de 25° C. no favorecen la esporulación, paralizándose ésta cuando se alcanza 35° C. (Dubey, Miller y Frenkel, 1970 b).

El gato elimina ooquistes durante 1 a 2 semanas y los esporoquistes formados pueden sobrevivir por algunos meses en un suelo húmedo o en el agua. Los ooquistes, en un suelo seco sobreviven por algunos días o semanas. El gato se puede infectar a partir de estos ooquistes en cuyo caso el período prepatente es de 21 a 24 días o puede también infectarse al comer algún animal (carnivorismo) que alberga formas quísticas de *Toxoplasma*. En este caso el período prepatente es de 3 a 5 días y el animal ingerido, por ejemplo un ratón, constituye una especie de huésped intermediario, que ha adquirido la parasitosis al ingerir los ooquistes del suelo o de algún huésped transporte, como lombrices de tierra, insectos (Wallace, 1971, 1972), etc. El suelo contaminado es un factor importante en la diseminación del parásito y de allí pueden infectarse, no sólo gatos sino otros mamíferos y aves conduciendo a una infección asintomática o a un estado de enfermedad evidente. Para una información detallada sobre la naturaleza del *Toxoplasma* y su ciclo evolutivo pueden revisarse los trabajos de Frenkel, Dubey y Miller, 1970; Dubey, Miller y Frenkel, 1970b; Frenkel, 1971; Dubey y Frenkel, 1972.

Fig. 4

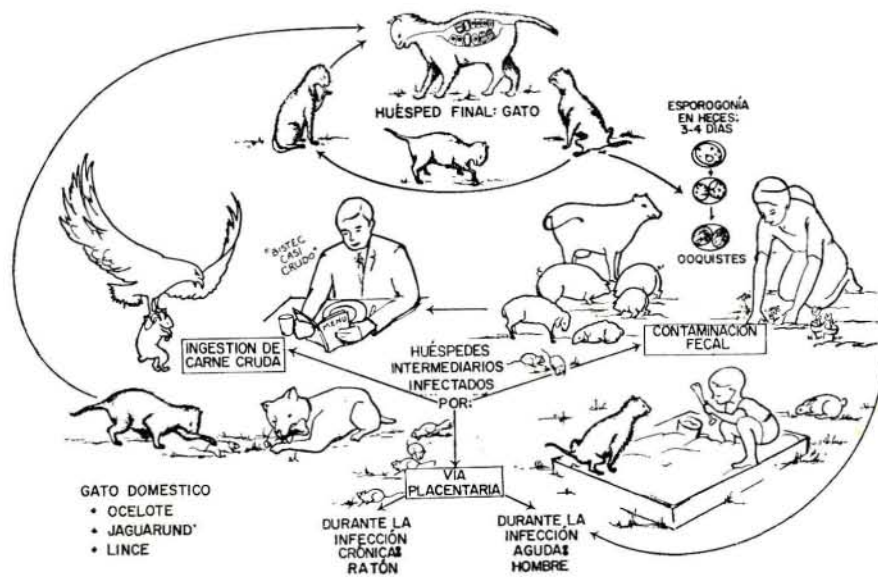


Fig. 4.—Posible mecanismo de transmisión del *Toxoplasma*. Los ooquistes son eliminados con las heces del gato al medio externo en donde esporulan volviéndose infecciosos. A través de contaminación fecal (a la derecha) una gran variedad de huéspedes ingieren el parásito probablemente de manera directa o a través de huéspedes transporte como moscas o cucarachas (no señalado en el dibujo). El carnivorismo es otra manera importante de transmisión (a la izquierda). Es probable que los gatos adquieran la infección más frecuentemente por carnivorismo que por ingestión de ooquistes. La transmisión a través de la placenta se indica abajo. (Con permiso de Williams & Wilkins, Frenkel, J. K. Toxoplasmosis, en "Pathology of Protozoa and Helminthic Diseases, R. Marcial Rojas, Ed. 1971).

Por lo que conocemos hasta el momento, el hombre se infecta por tres mecanismos (Fig. 4): 1º Por ingestión de ooquistes, que se encuentran diseminados en los sitios donde los gatos defecan, por ejemplo en los jardines y patios de las casas o por ingestión o contaminación a partir de huéspedes transporte. 2º Por ingestión de quistes contenidos en carnes que se comen crudas o semicrudas, sobre todo de cerdo y res en nuestro medio. Según nuestras experiencias, hemos mantenido viables quistes de *Toxoplasma* contenidos en carne hasta por 30 días a temperatura de refrigeración. Ruiz (1966) logró aislar 6 cepas de *Toxoplasma* a partir del diafragma de 50 cerdos sacrificados para el consumo de la población capitalina. 3º A través de la placenta especialmente cuando la mujer sufre de una infección activa en cuyo caso la probabilidad de que el *Toxoplasma* pase al feto es muy alta.

La prevalencia de la infección aumenta con la edad, pudiendo decirse que en los grupos de mayor edad la gran mayoría de la población alberga al parásito (Fig. 5). Por lo que sabemos, podemos presumir que un individuo que se infecta permanece parasitado por largo tiempo, tal vez por toda la vida.

En Costa Rica la prevalencia de esta parasitosis es alta, como se desprende de los trabajos de Gibson y Coleman (1958) quienes encuentran una prevalencia del 88.5% en Turrialba empleando la prueba de Sabin-Felman. Ruiz *et al.* (1966) encuentran una prevalencia de 60% en mujeres aparentemente sanas, sangradas en el momento del parto y utilizando la prueba de hemaglutinación. Ruiz y Chinchilla (1972) encuentran en los estudiantes universitarios de ambos sexos, entre los 17 y 26 años de edad, una prevalencia de 43.8% mediante la prueba de hemaglutinación.

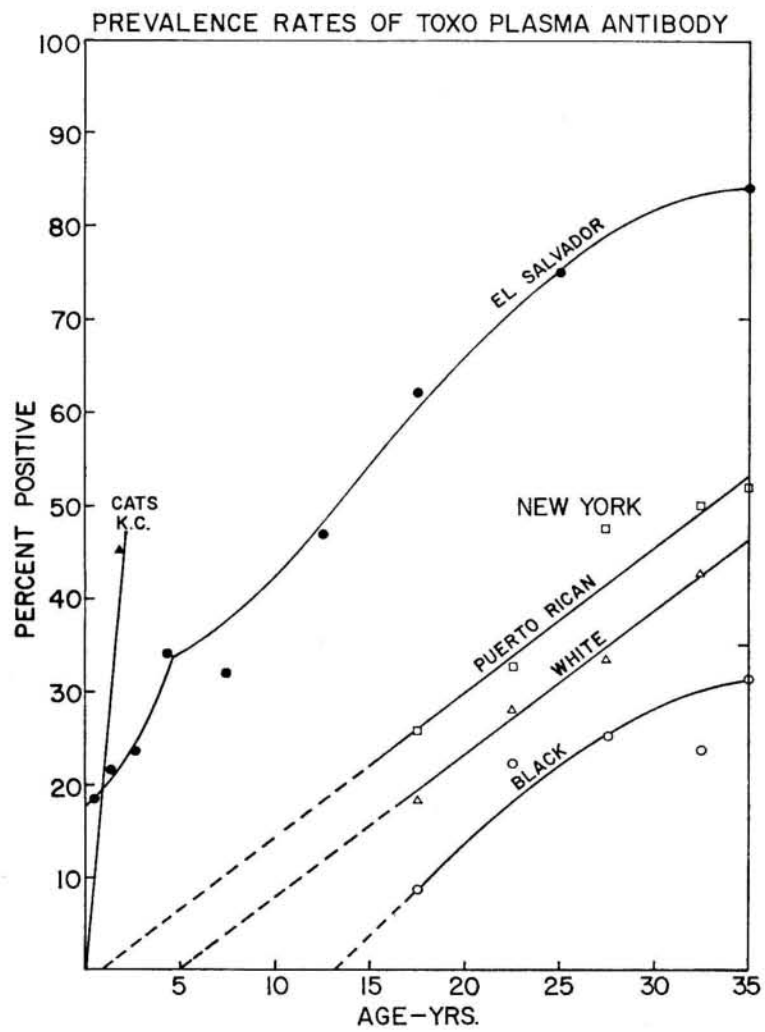
Nosotros hemos encontrado en personas comprendidas entre los 18 y 25 años (con un promedio de 20 años) y utilizando la prueba de Sabin-Feldman las siguientes prevalencias: en el centro de San José, 68.0%; en estudiantes universitarios, 63.0%; en Atenas, 51.0%; en San Ignacio de Acosta, 50.0%; en Puerto Limón, 75.0% y en San Ramón, 60%.

De un trabajo de Remington *et al.* (1970) realizado en El Salvador se desprende que la prevalencia de *Toxoplasma* es muy alta ya desde temprana edad, siendo que la tasa de adquisición de anticuerpos fue de 5.5% hasta el 8% al año, mayor ésta en niños que en adultos. Este hecho se puede explicar, por lo que conocemos en la actualidad, por la contaminación del suelo con heces de gatos infectados, y porque los niños tienen más contacto con el suelo al jugar sobre él (Fig. 5).

En otros lugares, como por ejemplo Nueva York (Kimball, Kean y Fuchs, 1971), la prevalencia en niños es baja, aumentando principalmente en los adultos. Ahora bien, la costumbre de los adultos de esta localidad de comer carne cruda, nos induce a pensar que la infección se adquiere principalmente por ese mecanismo. En París nos encontramos, por otra parte, que la tasa de infección en los niños es mayor que en el El Salvador, lo que puede ser debido a la ingestión de carne cruda que las madres proporcionan frecuentemente a sus niños por supuestas razones de salud, o a la ingestión de ooquistes provenientes de heces de gatos.

Fig. 5.—Tasas de prevalencia de anticuerpos contra *Toxoplasma* en relación con la edad en humanos de El Salvador y Nueva York (E.E.U.U.) y en gatos del área de la ciudad de Kansas (E.E.U.U.). El gráfico obtenido con los datos de El Salvador de Remington *et al.* (1971) indican una tasa alta de adquisición de anticuerpos ya en la niñez. El gráfico de los datos de Nueva York obtenidos por Kimball, Kean y Fuchs (1971a) a partir de mujeres en edad de concebir, indican que la tasa de adquisición de anticuerpos en la niñez es menor que en los adultos, especialmente en negros y blancos. Los gatos, con una edad promedio de dos años, muestran una prevalencia de anticuerpos del 45% (Dubey, Miller & Frenkel, 1970a).

Fig. 5



INMUNIDAD

Debemos considerar en primer término el fenómeno de *resistencia natural*. Se observa que algunas especies de huéspedes son genéticamente más resistentes a los efectos de la infección primaria que otros huéspedes, esto independientemente de la cepa de *Toxoplasma*. Así, por ejemplo, las ratas son altamente resistentes, en cuanto que los ratones son por lo general muy susceptibles (Jacobs, 1956); los pollitos son más resistentes que los canarios (Harboe y Erichsen, 1954; Lainson, 1955). Es importante indicar que las diferencias en resistencia natural de los distintos huéspedes solamente se pueden determinar cuando se usan cepas virulentas de *Toxoplasma*; así como el grado de virulencia de las diversas cepas de *Toxoplasma* sólo se puede verificar en huéspedes susceptibles. Para ello debe emplearse un modo de infección "natural", esto es usar la vía oral o subcutánea; en cuanto que emplear la vía intraperitoneal o intracerebral nos puede conducir a falsas interpretaciones.

La madurez es un factor importante en la resistencia natural, puesto que ratas pequeñas o pollitos son mucho más susceptibles que los adultos (Lewis y Markell, 1958; Harboe y Erichsen, 1954). Este hecho se observa también en el hombre. La infección es por lo general asintomática en las madres, lo que puede considerarse debido a que tienen un alto grado de resistencia natural, en cuanto que sus hijos pueden presentar una infección sintomática, lo que indica que son mucho más susceptibles.

Muy probablemente son muchas las causas que determinen la resistencia natural o la susceptibilidad, pero ellas nos son desconocidas. Se ha demostrado que el interferon protege parcialmente las células en cultivo contra el *Toxoplasma* y la multiplicación del *Toxoplasma* es menor en los cultivos tratados con interferon que en los controles (Remington y Merigan, 1968). Sin embargo, cuando se usa el virus del Newcastle como inductor de interferon en los hamsters, aunque sí en efectivo contra otras tres infecciones virales no se observa efecto alguno contra el *Toxoplasma* (Frenkel, no publicado).

La *inmunidad adquirida* es un término que caracteriza la capacidad que se desarrolla en un huésped para controlar específicamente el número de los toxoplasmas después de la infección, pudiendo restringirla o, algunas veces, acabando con ella. La inmunidad adquirida depende tanto de factores celulares como de anticuerpos. Cuando se transfiere células inmunes de bazo o de nódulos linfáticos de hamster se obtiene mayor inmunidad pasiva que cuando se transfunde suero de un mismo donador (Frenkel, 1967b). Cuando se administra cortisona a hamsters con infección latente se obtiene recidivas y muerte de los animales por neumonía así como por encefalitis toxoplásmica, aunque el nivel de anticuerpos sea alto y permanezca estable (Frenkel y Lunde, 1966). Ahora bien, los anticuerpos actúan sobre los toxoplasmas extracelulares conduciéndolos a la lisis en presencia del sistema complemento-factor accesorio (Desmonts, 1960), no actuando sobre las formas intracelulares (Sabin y Feldman, 1948).

Si bien en los hamsters la inmunidad transferible está ligada a las células esplénicas y linfoides, hay evidencia también que la inmunidad se desarrolla en otras células. Después de una infección aguda persiste generalmente algún grado de inmunidad a la infección en el cerebro, músculo esquelético y otros tejidos. Esta inmunidad es lábil y sensible a los efectos de un hipercorticismismo, a la ciclofosfamida y algunos otros agentes, de manera que al desaparecer ésta los toxoplasmas vuelven a proliferar conduciendo a una recidiva clínica (Frenkel, 1957; Frenkel, 1960; Frenkel y Lunde, 1966).

El término *resistencia adquirida* se refiere a una capacidad aumentada no específicamente de contrarrestar al *Toxoplasma*, inducida por agentes no relacionados inmunológicamente. Esto ha sido estudiado recientemente por Ruskin y Remington (1968) y Ruskin, McIntosh y Remington (1969) inoculando cepas de *Toxoplasma* relativamente avirulentas e inóculos cuidadosamente calculados a ratones infectados con *Listeria* o viceversa. El grado de protección es variable y menor que el que brinda la inmunidad específica adquirida (Frenkel, no publicado).

El término *hipersensibilidad* se emplea para el fenómeno que se observa en un huésped sensibilizado específicamente y expuesto de nuevo al *Toxoplasma*, el cual consiste en una intensa necrosis y reacción inflamatoria con los consecuentes efectos nocivos. En los animales con infección latente e hipersensibles, la ruptura de un quiste produce la necrosis de las células adyacentes no parasitadas, mientras que en la infección activa se observa que sólo las células parasitadas sufren daño. La hipersensibilidad en el hombre es de tipo retardado como se desprende de la prueba de la toxoplasmina (Frenkel, 1948).

Como la inmunidad y la hipersensibilidad retardada frecuentemente se presentan juntas, se consideran a menudo relacionadas. Sin embargo, clínicamente es deseable su separación y científicamente necesaria para analizar la patogenia.

La hipersensibilidad se puede presentar en la toxoplasmosis independientemente de la inmunidad adquirida, lo mismo se observa en la infección debida a *Besnoitia*, un parásito relacionado con *Toxoplasma*, que ha sido usado como modelo experimental. La transferencia de células de bazo infunde inmunidad sin hipersensibilidad en hamster (Frenkel y Wilson, 1972). En otros modelos de infección es posible transferir la hipersensibilidad retardada sin transferir la inmunidad. La desensibilización no disminuye la inmunidad adquirida. La hipersensibilidad puede por lo tanto definirse como el daño tisular y la inflamación exagerada que se produce en individuos específicamente sensibilizados ante la presencia del antígeno; mientras que la inmunidad se define como la reacción específica que limita o termina con la infección en individuos infectados o vacunados.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de la toxoplasmosis no es fácil y depende a menudo de una combinación de signos, síntomas, serología, histopatología y aislamiento del parásito. Dado que la infección en los humanos es muy común, esto hace que la prevalencia de anticuerpos contra *Toxoplasma* sea muy frecuente en la población normal, por lo que una prueba serológica positiva en una persona es índice de una infección presente o pasada, pero no necesariamente de enfermedad. Más adelante, cuando consideremos los diversos tipos clínicos de toxoplasmosis, discutiremos los métodos de diagnóstico a emplear y su interpretación.

Aquí informaremos someramente acerca de los métodos que se tienen a disposición para el diagnóstico de esta parasitosis.

Ellos consisten en tres tipos fundamentales:

- a) Demostración directa e indirecta del parásito en tejidos o líquidos del cuerpo.
- b) Demostración de anticuerpos en suero, líquido cefalorraquídeo y humor acuoso.
- c) Pruebas de tipo alérgico (toxoplasmina).

La demostración directa del parásito, utilizando para ello las técnicas corrientes que se aplican para el diagnóstico parasitológico, en líquido cefalorraquídeo, sangre, esputo, saliva, etc., o en preparaciones con aposición o cortes histológicos de tejidos (ganglios linfáticos, endometrio, etc.) es tarea asaz difícil y sólo se consigue en casos esporádicos. Por eso es preferible utilizar el *método indirecto*, o sea, probar si el material sospechoso es capaz de infectar animales susceptibles, como ratones blancos o hamsters, libres de infección natural. El inóculo se hace por vía intraperitoneal (o subcutáneamente si hay contaminación). Para determinar si el animal inoculado por vía intraperitoneal se infectó, se aspira al cabo de 4 a 5 días del inóculo cualquier exudado peritoneal que se produzca y se examina a fresco o en preparaciones teñidas con Wright o Giemsa. A veces se encuentran parásitos, si no, se procede a inocular en nuevos animales el líquido peritoneal y suspensiones de bazo, hígado y pulmones. Esto se repite cada cinco o seis días con el objeto de aumentar el número de parásitos sin que intervenga el fenómeno de inmunidad, de manera que en un momento dado sean fácilmente detectables. Puede facilitarse el aislamiento mediante la inyección de 2 - 3 mg. de cortisona subcutáneamente al ratón o hamster, una o dos veces por semana, en este caso la subinoculación se hace cada 7 a 8 días.

Otro método más sencillo para probar si los animales se infectaron es determinar la aparición de anticuerpos contra *Toxoplasma* en su suero. Para ello se hace una prueba antes de la inoculación y luego otra después de veinte días de inoculados. Si la segunda prueba muestra algún título indica que el animal se infectó. La sangre se puede obtener del rabo del animal o del seno retroocular (Riley, 1960).

Para la demostración de anticuerpos en suero, líquido cefalorraquídeo y humor acuoso, se dispone de varias pruebas. Citaremos las más importantes.

a) *La reacción de Sabin y Feldman* (Prueba del colorante, Prueba de lisis parasitaria). Esta prueba fue descrita por Sabin y Feldman (1948) y ha sido modificada ligeramente en el transcurso de los años por diversos autores. La reacción es compleja y se basa en el hecho de que los toxoplasmas frescos obtenidos del exudado peritoneal de ratones blancos infectados, puestos en presencia de anticuerpos específicos y de un factor semejante al complemento, el llamado "factor accesorio", que se encuentra en el suero humano fresco, sufren una lisis del citoplasma, la cual se puede poner de manifiesto por diversos métodos. En la reacción original (Sabin y Feldman, 1948) los toxoplasmas modificados no se tiñen en presencia de azul de metileno alcalino. En la modificación de Desmonts (1955) se utiliza microscopio de contraste de fases para apreciar el fenómeno de lisis. En la modificación de Pangalos *et al* (1956) se hace una coloración de May-Grünwald-Giemsa.

La prueba se considera altamente específica, sensible y capaz de dar resultados cuantitativos y reproducibles. La reacción comienza a dar ya positiva una semana después de la infección y generalmente los títulos se elevan rápidamente alcanzando títulos máximos entre la sexta y la octava semana después de la infección. Luego los títulos permanecen por un tiempo y descienden lentamente, tardando muchas veces más de dos años para llegar a títulos bajos, por ejemplo 1:16, que en muchos casos persisten de por vida (Tabla 1).

Goldman (1957b) desarrolló luego una prueba serológica para la toxoplasmosis, basándose en el hecho de que esta tinción específica podía ser inhibida cuando los toxoplasmas se trataban previamente con anticuerpos específicos no acoplados a fluoresceína. Esta prueba se conoce con el nombre de prueba de inhibición de la fluorescencia. Posteriormente se introdujo la prueba indirecta la cual utiliza una antiglobulina humana acoplada a fluoresceína para poner en evidencia la unión del anticuerpo específico sobre el *Toxoplasma*.

Esta prueba ha sido utilizada por Walton, Benchoff y Brooks (1966), Takumi *et al.* (1966) y Suggs *et al.* (1968), con éxito y los títulos obtenidos se correlacionan bien con los obtenidos en la prueba de Sabin-Feldman por lo que las indicaciones de la tabla 1 se aplican a ambas pruebas.

➤ Remington (1969) ha aplicado una variante de esta prueba para identificar anticuerpos de tipo IgG e IgM en los recién nacidos con el objeto de determinar los casos con verdadera infección y separarlos de aquellos niños que han obtenido anticuerpos pasivamente. Sin embargo, dada la dificultad de su realización, no es práctica en la rutina de laboratorio.

La prueba directa se puede aplicar también a cortes histológicos con el objeto de localizar pequeños focos de *Toxoplasma*.

c) *Prueba de fijación de complemento.* Esta prueba fue aplicada por Nicolau y Ravelo (1937) para detectar anticuerpos contra *Toxoplasma*. La reacción se basa en la propiedad que tienen ciertos anticuerpos de fijar el complemento.

En el transcurso de los años las modificaciones introducidas por diversos autores se han referido más que todo a la preparación del antígeno, tratando de obtener un antígeno con mayor sensibilidad y menor efecto anticomplementario. La reacción de fijación del complemento se positiviza entre la segunda y cuarta semana de la infección, no alcanza títulos muy altos y tiende a negativizarse después de algunos meses o años, en algunos casos. Se utiliza principalmente para determinar estados activos de la infección.

d) *Prueba de hemaglutinación pasiva.* Esta prueba fue introducida por Jacobs y Lunde en 1957 en el diagnóstico serológico de la toxoplasmosis. El método consiste en sensibilizar eritrocitos de carnero, previamente tanizados, con antígeno soluble de *Toxoplasma* obtenido del exudado peritoneal de ratones infectados, los cuales en presencia de un suero con anticuerpos específicos, se aglutinan característicamente en el fondo del tubo. Existen diversas modificaciones en la preparación del antígeno y en la sensibilización de los eritrocitos. La prueba, manejada correctamente, es ampliamente satisfactoria. Hay que recordar que para obtener resultados específicos deben efectuarse las adsorciones pertinentes de los sueros que se van a investigar para evitar falsas reacciones. Debe recordarse también que los anticuerpos que se detectan son diferentes a los que se determinan en la reacción de Sabin-Feldman, que aparecen en la segunda semana de infección, pero siempre después que aparecen los anticuerpos lisantes y antes de la aparición de los anticuerpos fijadores del complemento. Los anticuerpos suben de título lentamente, alcanzando el máximo aproximadamente a los cuatro meses en la infección adquirida y más o menos a los seis meses en la infección congénita, luego disminuyen paulatinamente, pudiendo permanecer las personas positivas en títulos bajos (1:16) por largo tiempo.

La prueba de tipo alérgico que se emplea en la toxoplasmosis es la llamada prueba de la *toxoplasmina*, introducida por Frenkel en 1948. La prueba consiste

en inyectar intradérmicamente 0.1 ml. de antígeno en un brazo y 0.1 ml. de control en el otro brazo. La reacción es de tipo retardado, por lo que la lectura se hace a las 48 horas. La prueba comienza a positivizarse a las 24 horas y persiste por 4 a 6 días. Existen diversos tipos de antígeno según los diversos autores. La prueba indica simplemente hipersensibilidad al *Toxoplasma* y se positiviza cerca del segundo mes después de la infección o más tarde aún, a veces hasta un año después y permanece positiva mientras exista el estímulo sensibilizante, lo que corrientemente es de por vida. La prueba tiene valor en la realización de encuestas en una población, pero no tiene valor alguno para determinar un estado clínico (excepto en la uveítis), a no ser asociada a pruebas serológicas con el objeto de determinar si se trata de una infección reciente o no. Pueden encontrarse individuos anérgicos naturalmente o presentar anergia transitoria por diversas causas, tales como un tratamiento con corticosteroides.

TIPOS DE TOXOPLASMOSIS Y SU DIAGNOSTICO

El grado de daño producido por el *Toxoplasma* depende tanto del número de células destruidas, como de la hipersensibilidad desarrollada por la persona. Las manifestaciones clínicas en los humanos están relacionadas a una mayor vulnerabilidad de la persona afectada. La infección en la madre que puede ser totalmente inadvertida puede conducir a una grave dolencia en el feto. Los dos tipos de retinocoroiditis que se observan en el hombre se pueden comprender mejor en términos de inmunidad e hipersensibilidad del huésped, más que por acción directa del parásito, como por ejemplo un tropismo. En realidad, algunas formas clínicas son producidas por medidas médicas que suprimen no sólo el reconocimiento inmunológico del estado clínico sino también los mecanismos defensivos del huésped.

Cuando una persona se infecta, el *Toxoplasma* se disemina desde su punto de entrada por todo el organismo a través de la vía sanguínea. Se reproduce intracelularmente causando la muerte de la célula y esta proliferación constituye la forma activa de toxoplasmosis. Luego, conforme la inmunidad celular se produce y los anticuerpos circulantes aumentan, declina la proliferación parasitaria y el *Toxoplasma* se protege formando el quiste principalmente en el cerebro y músculo.

Ahora bien, la forma activa de toxoplasmosis corre por lo general asintómicamente, pero en algunos casos puede presentar un cuadro agudo o subagudo, de sintomatología variable, que puede transformarse en un cuadro crónico conforme el huésped responde inmunológicamente, siendo este último caso de cierta duración. Cuando el huésped logra superar esta fase adquiere la forma latente de toxoplasmosis.

La toxoplasmosis se puede dividir en las siguientes formas clínicas:

- a) Forma febril aguda, algunas veces acompañada con neumonía, miocarditis o hepatitis.
- b) Forma linfática.
- c) Forma asintomática y materno-infantil.
- d) Encefalitis, especialmente en el paciente inmuno-supreso.
- e) Forma neonatal con ictericia o encefalitis.
- f) Uveitis, especialmente retinocoroiditis.

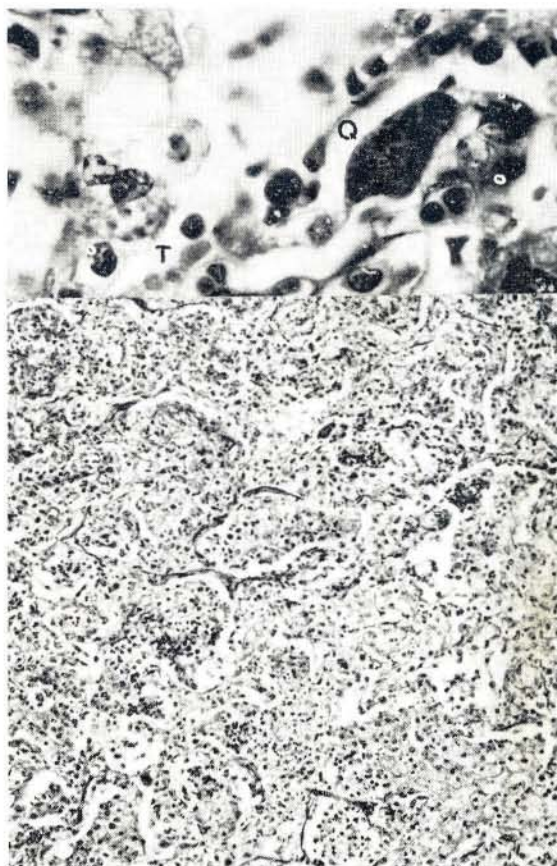


Fig. 6.—Toxoplasmosis pulmonar en un niño costarricense de un año de edad. En la parte de arriba se muestra grupos de taquizoitos (T) y de bradizoitos (Q) en un quiste (800 x). En la parte de abajo se observa algunas áreas en donde los alveolos están llenos de un exudado inflamatorio intenso, compuesto principalmente por células mononucleares, líquido seroso y eritrocitos. Tinción de retículo y hematoxilina. 130 x. Autopsia 23503, Departamento de Patología, H. S. J. D., San José, C. R. Cortesía del Dr. Rodolfo Céspedes.

TOXOPLASMOSIS AGUDA FEBRIL

El *Toxoplasma* es llevado desde su punto de entrada a los ganglios linfáticos regionales. Esto se ha observado en el hombre después de una infección de laboratorio, donde un pinchazo en el dedo con una aguja contaminada es seguido por una linfadenitis epitroclear y axilar (Frenkel, Weber y Lunde, 1960). A partir de estos sitios primarios de infección se produce una diseminación hematógena a todos los órganos, en la mayoría de los cuales se puede observar lesiones. La severidad de las lesiones está determinada directamente por el número de toxoplasmas proveniente del torrente sanguíneo y de cuán adecuado sea el substrato local para el desarrollo del parásito e inversamente, por el grado de inmunidad que se desarrolla en el área particular.

Pulmones: Las lesiones pulmonares son frecuentes probablemente porque, además de presentar el pulmón un substrato favorable, todos los organismos que se diseminan ya sea por vía linfática o hematógena pasan a través de los capilares pulmonares. Tanto el endotelio capilar como las células que tapizan el alveolo y los macrófagos pueden estar parasitados (Fig. 6). El exudado alveolar contiene células mononucleares. Se pueden producir pequeños focos de necrosis pero sin abscedación. Aun cuando la bronquitis es poca, se ha sugerido que el *Toxoplasma* puede aislarse del esputo (Pinkerton y Henderson, 1961). Ludlam y Beattie (1963) refieren algunos ejemplos posibles de toxoplasmosis pulmonar y revisan otros. La inmunidad, una vez que se produce, es efectiva en los pulmones.

Corazón y músculo esquelético: Miocarditis, y más raramente miositis, resulta de la invasión de las células intersticiales y musculares por parte del *Toxoplasma* (Sexton *et al.*, 1953). Durante la fase proliferativa el *Toxoplasma* destruye las células parasitadas (Fig. 7). Luego se inicia la formación de quistes los cuales persisten después de que la inmunidad se adquiere y si, algunos de estos quistes se rompen, puede producirse una miocarditis clínicamente significativa (Fig. 8) (Kass *et al.*, 1952; Hooper, 1967). Se ha observado miocarditis crónica, prolongada, causada por *Toxoplasma* y confirmada por el aislamiento del parásito en la autopsia (Durge *et al.*, 1967). No se conoce, al presente, la frecuencia con que se presenta la miocarditis toxoplasmática. En Chile, de 70 miocardiopatías estudiadas se atribuyen 20 (28.6%) a toxoplasmosis (Arribada *et al.*, 1970).

La presencia frecuente de quistes de *Toxoplasma* en los músculos estriados nos hace pensar que la inmunidad es menos efectiva aquí que en otras partes (Fig. 14).

Hígado: Cuando el intestino es la puerta de entrada, la hepatitis toxoplásmica resulta probablemente a consecuencia del mecanismo normal de filtración de la sangre total por parte del hígado. El hígado es un buen substrato, pero dado que la inmunidad se adquiere rápidamente, los pacientes sufren de una breve dolencia sin secuelas (Vischer *et al.*, 1967). Hepatitis producida por *Toxoplasma* se ha encontrado en monos neotropicales. Así, Bernischke y Low (1970) la refieren en monos del género *Lagothrix*; Mckissick *et al.*, (1968) en monos del género *Saimiri*, y Bernirschke y Richart (1960) en *Oedipomides oedipus*. Es posible que la infección esté relacionada con la ingestión de carne infectada o con la ingestión de ooquistes provenientes de heces de gato o a partir de huéspedes paraténicos.

Erupción: Se ha observado un "rash" cutáneo en la mayoría de los pacientes con toxoplasmosis aguda severa, el cual se ha descrito como siendo maculopapular, pardo rojizo y no prurítico, y que envuelve todo el cuerpo a

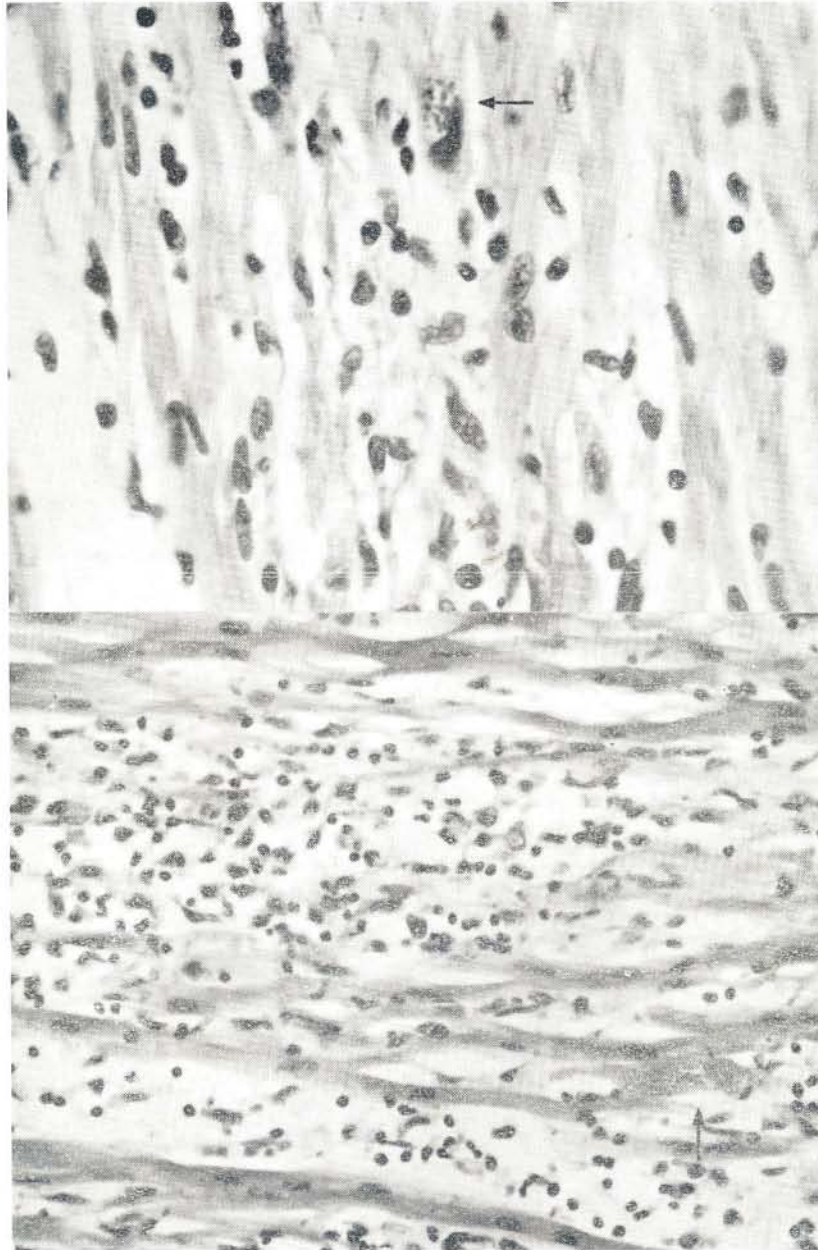
Fig. 7.—Arriba.

Miocarditis toxoplásmica aguda producida por proliferación de taquizoitos (flecha). El grupo de taquizoitos se observa en el borde de un foco de necrosis del miocardio infiltrado con linfocitos y macrófagos. Hematoxilina-eosina, 630x. De una niña de 4 años. Autopsia 20502. Departamento de Patología, H. S. J. D., San José, C. R. Cortesía del Dr. León Troper.

Fig. 8.—Abajo.

Miocarditis toxoplásmica crónica. Lesión de hipersensibilidad resultante de la ruptura de un quiste. El quiste de *Toxoplasma* (flecha) se encuentra en una zona normal del miocardio en la cual no se encuentra reacción inflamatoria. El área de destrucción muscular con inflamación es consecuencia de la liberación de los organismos por ruptura de un quiste; los toxoplasmas liberados han sido destruidos por la respuesta inmune por lo que no se observa penetración a nuevas células. Hematoxilina-eosina, 325x. Autopsia 13206, Departamento de Patología, H. S. J. D., San José, C. R. Cortesía del Dr. Rodolfo Céspedes.

Fig. 7 y 8



excepción de la palma de las manos y la planta del pie (Manschot y Daamen, 1965).

El diagnóstico de la toxoplasmosis aguda febril se realiza mediante el aislamiento del *Toxoplasma* a partir de sangre, esputo o biopsia hepática.

Deben realizarse además pruebas serológicas, en las cuales se observa un aumento en el título de anticuerpos, alcanzando ordinariamente un título de 1:1000 o más alto en la prueba de Sabin-Feldman o inmunofluorescencia.

LINFOADENOPATIA TOXOPLASMOSICA

La linfadenopatía por *Toxoplasma* es de dos tipos.

I.—Puede estar relacionada con la puerta de entrada del parásito, como por ejemplo, las manos cuando alguien se punza con una aguja contaminada (Frenkel *et al.*, 1960; Neu, 1967). Tal linfadenitis se acompaña a menudo de fiebre y de aumento de células mononucleares en la sangre periférica. Generalmente se presenta dolor de garganta y la prueba de Paul Bunnell es negativa (Remington, 1967). Dada la importancia, recientemente reconocida, del tracto intestinal como puerta de entrada, sería interesante examinar las adenitis mesentéricas en busca de *Toxoplasma* como ya lo sugirieron Joseph *et al.* (1960). Tampoco las amígdalas se han investigado suficientemente por *Toxoplasma*.

II.—El otro tipo, que es la forma más corriente de Toxoplasmosis ganglionar, consiste en una reacción hiperplásica que generalmente envuelve uno o varios ganglios cervicales, siendo las formas generalizadas mucho más raras. Histológicamente se observa una hiperplasia de las células reticulares, las que aparecen grandes, a veces de tipo epitelioides, teñidas pálidamente, principalmente en los folículos germinativos (Fig. 9 y 10). No se presenta necrosis tisular ni fibrosis, y se conserva la arquitectura del nódulo (Saxen *et al.*, 1958; Tenhunen, 1964). Sin embargo se presenta necrosis celular con proliferación de células reticulares, formando a veces una especie de granuloma. No hay periadenitis, ni eritema de la piel superyacente ni supuración. Los nódulos linfáticos pueden ser suaves o pueden notarse únicamente por su tamaño. El aumento del nódulo linfático puede persistir durante semanas y meses. Por esta razón son removidos algunas veces bajo sospecha de un linfoma incipiente, generalmente en las mujeres adultas jóvenes.

Esta linfadenopatía puede acompañarse de un aumento relativo en el número de las células mononucleares de la sangre (Remington, 1967). Usualmente no se observa otros signos clínicos o síntomas.

En 118 pacientes con toxoplasmosis linfática referidos por Tenhunen (1964), sólo 19 mencionaron haber tenido fiebre y sólo 2 dijeron que ésta había sido alta.

Los títulos de anticuerpos están elevados en los pacientes con linfadenopatía y por lo general los títulos son más altos que en otras formas de toxoplasmosis (Roever-Bonnet y Hillenbrick, 1966). El hecho de que haya hiperplasia de nódulos linfáticos en individuos que clínicamente se sienten bien, los cuales presentan en la prueba de Sabin-Feldman o en inmunofluorescencia títulos de más de 1:1000 y que ocasionalmente refieren haber estado previamente enfermos sugiere que este síndrome representa una respuesta inmune adecuada. En realidad, sólo en raras ocasiones es posible encontrar *Toxoplasma* en un nódulo linfático y si aparecen, es sólo después de una ardua y prolongada investigación (Stanton y Pinkerton, 1953; Stansfeld, 1961; Halling, 1967).

Fig. 9.—Arriba.

Hiperplasia linfoide toxoplásmica con predominio de histiocitos pálidamente teñidos en los folículos linfoides. Mujer de 48 años que presentó fiebre y aumento de los nódulos linfáticos de tres meses de duración, con un recuento de 20.000 leucocitos y 89% de linfocitos. En un principio se sospechó una leucemia linfoide. Sin embargo, una biopsia de un nódulo linfático y un Sabin-Feldman con un título de 1:262.000 sugirió una toxoplasmosis adquirida recientemente. De *Kayhoe et al.* (1957) (*New Eng. J. Med.* 257:1247-1254). Hematoxilina-eosina, 80 x. Lámina cortesía del Dr. León Jacobs.

Fig. 10.—Abajo.

Hiperplasia linfoide toxoplásmica con predominio de histiocitos epitelioides pálidamente teñidos. Mujer de 21 años que había dado a luz a un niño con toxoplasmosis seis semanas antes. El título del Sabin-Feldman practicado a la madre fue de 1:16.000. De Alexander y Callister (1955) (*Arch. Path.*, 60:563) quienes proveyeron los cortes. Hematoxilina-eosina 120 x.

Fig. 9 y 10



El diagnóstico de la toxoplasmosis ganglionar se hace considerando los hallazgos histológicos ya mencionados y la presencia de títulos de anticuerpos ascendentes o títulos altos estables. Dado que el médico sólo piensa en este problema cuando el paciente presenta una linfadenopatía persistente, pasa inadvertida la fase ascendente de los títulos de anticuerpos. En Francia, donde este síndrome se conoce mejor, las pruebas serológicas para toxoplasmosis se hacen primero; en los Estados Unidos se hace la biopsia usualmente primero y luego las reacciones serológicas (Desmonts, 1969; Halling, 1967). En Costa Rica nos parece que usualmente se hace la serología primero.

El hallazgo de toxoplasmas en un corte histológico de un nódulo linfático puede facilitarse tiñendo con anticuerpos antitoxoplasma acoplados a fluoresceína. El aislamiento de *Toxoplasma* se puede realizar con facilidad mediante la inoculación de porciones de nódulo linfático en ratones blancos. Cualquier ganglio linfático que se extraiga debe ser cultivado e inoculado en animales de laboratorio, pues este procedimiento es generalmente más efectivo para indicar la etiología de un proceso inflamatorio que la histopatología. Sin embargo, para un diagnóstico de toxoplasmosis linfática es esencial encontrar un cuadro histológico compatible junto con la presencia de títulos de anticuerpos; esto es necesario dado que los quistes de *Toxoplasma* pueden persistir en los nódulos linfáticos en personas con formas inactivas de toxoplasmosis o formas viejas crónicas.

INFECCION ASINTOMATICA Y MATERNO-INFANTIL

La mayoría de las infecciones activas producidas por *Toxoplasma* transcurren sin síntomas reconocibles y la gran mayoría de los individuos positivos serológicamente no pueden dar referencias que permitan identificar una enfermedad aguda previa con esta parasitosis. Tal es el caso por ejemplo de la madre cuya infección pasa asintóticamente, pero da a luz un niño severamente dañado. Otro caso es el de las infecciones adquiridas en el laboratorio, una parte de las cuales se diagnostica serológicamente, sin que la persona afectada presente síntomas o éstos son tan ligeros que pasan inadvertidos (Miller, Frenkel y Dubey, 1972).

Las infecciones agudas en los animales van seguidas usualmente por una infección crónica persistente, lo que nos induce a pensar que en el hombre ocurra lo mismo. El aislamiento de *Toxoplasma* por Miller, Aronson y Remington (1969) a partir de la sangre de 2 de 38 pacientes con títulos de anticuerpos en la prueba de Sabin-Feldman de más de 1:10.000 nos ilustra una infección crónica asintomática y la posible coexistencia de parasitemia. La parasitemia se ha observado hasta por un año en ratones, cuilo y conejos, infectados con una cepa de baja virulencia (Remington, *et al.*, 1961).

En el hombre las transfusiones sanguíneas generalmente no transmiten el parásito, como se desprende de un estudio en pacientes talasémicos que recibieron un promedio de más de cien transfusiones cada uno (Kimball *et al.*, 1965). Sin embargo Siegel *et al.*, (1971) refieren que cuatro pacientes con leucemia aguda desarrollaron una toxoplasmosis después de la transfusión de leucocitos de donadores con leucemia mielógena crónica.

La infección de la placenta por parte de los parásitos es la complicación más importante de la toxoplasmosis primaria (Fig. 11) que ocurre en más o menos un 40% de los casos a la infección fetal (Couvreur, 1961; Desmonts y Couvreur, 1967). La diseminación hematógena conduce a la formación de pequeños grupos de taquizoitos del parásito y a la formación de quistes en el corion, amnios, decidua y en el cordón umbilical. Estos organismos producen



Fig. 11.—Grupos de toxoplasmas en el corion (arriba) y en la decidua (abajo) de una placenta humana. Hematoxilina-eosina, 400 x. Lámina cortesía del Dr. S. G. Driscoll.

necrosis celular la cual es usualmente microscópica en los humanos (Neghme *et al.*, 1952; Becket y Flynn, 1953; Glaser y Delta, 1965; Driscoll, 1967); en cuanto que en las ovejas se observan focos necróticos macroscópicos en la placenta, siendo la toxoplasmosis la responsable de cerca de la mitad de los abortos en estos animales en Inglaterra y Nueva Zelanda (Hartley y Moyle, 1968).

El problema sobre la infección congénita en los humanos, la cual puede conducir al aborto o al nacimiento de un niño con toxoplasmosis neonatal, ha dado pie a opiniones encontradas, en el sentido de que unos opinan que ésta se da únicamente cuando la madre se infecta por primera vez durante el embarazo y otros que opinan que la infección se puede también dar durante la fase latente de la infección, durante un embarazo tiempo después de la infección primaria. Veamos al respecto algunas referencias de investigaciones realizadas en otras regiones.

Couvreur (1971) logró aislar el parásito a partir de 10 placentas de 40 provenientes de madres que adquirieron la infección durante el embarazo. Este 25% de infección placentaria probablemente sea bajo por cuanto las placentas provenían de mujeres que fueron tratadas en su mayoría durante el embarazo. El mismo autor sólo logró un aislamiento a partir de 44 placentas provenientes de mujeres que adquirieron la toxoplasmosis antes de la concepción en un tiempo no determinado. Remington (comunicación personal a los autores) no logró aislar *Toxoplasma* de 499 placentas investigadas, 112 de las cuales provenían de mujeres con títulos estables de anticuerpos adquiridos antes de la concepción. Ruiz, Flores y Kotcher (1966) lograron aislar *Toxoplasma* de una placenta de 100 estudiadas; el 60% de las madres tenían anticuerpos y la mujer de la cual provenía la placenta positiva presentaba un título de 1:1024 en la prueba de hemaglutinación.

Desmonts y Couvreur (1967) y Couvreur (1971) estudian cerca de 25.000 embarazos, encontrando un grupo de 118 mujeres que contrajeron la parasitosis durante la gestación con los siguientes resultados: en 70 casos (59%) no hubo infección fetal; en 28 casos (23%) hubo una infección asintomática; en 11 niños (10%) hubo enfermedad evidente con muerte de dos de ellos; además se presentó 9 abortos o mortinatos (8%) que no fueron autopsiados. Suponiendo que estos últimos casos fueran también por toxoplasmosis, el porcentaje de infección al feto en este grupo de mujeres estudiadas es de cerca del 41%, lo que es verdaderamente significativo. El autor recalca en su trabajo que cuando la infección ocurrió antes del embarazo no encontró casos de toxoplasmosis neonatal, en cuanto que en los casos en que el niño nació con toxoplasmosis había evidencia de que la madre se infectó durante el embarazo, con algunas excepciones en que la fecha de infección fue desconocida.

Kimball, Kean y Fuchs (1971 a) estudian 4048 mujeres prospectivamente y encuentran 2765 negativas serológicamente por lo que consideran que éstas presentan riesgo de contaminarse. En realidad 6 de ellas se vuelven positivas durante el embarazo y 2 transmitieron el *Toxoplasma* al niño. De las 1283 mujeres positivas serológicamente en el primer examen antes del embarazo, 17 presentan una alza sustancial en el título de anticuerpos durante el embarazo y una de éstas transmitió el parásito al niño.

Eichenwald (comunicación personal a JKF) siguió clínicamente 380 niños nacidos de 218 madres que previamente habían dado a luz un niño con toxoplasmosis no encontrando entre ellos caso alguno.

De acuerdo con lo expuesto, se desprende el interés que tiene el determinar si una mujer adquiere toxoplasmosis durante el embarazo. En nuestro medio, cerca del 40% de las mujeres en edad de reproducción son negativas a la parasitosis y constituyen un grupo que de adquirir la toxoplasmosis durante el emba-

razo ofrece un riesgo de infección al niño. La probabilidad de infección de este grupo es cerca del 1% al año, y la probabilidad de infección al niño en mujeres con infección primaria es de cerca del 40%, lo que significa una prevalencia de 1 a 2 por mil de niños infectados.

Aborto: Existen referencias que indican la posibilidad de aislar el *Toxoplasma* de tejido uterino en casos de toxoplasmosis latente. Así, Remington, Melton y Jacobs (1960) lograron aislar 4 cepas de *Toxoplasma* de 32 úteros obtenidos en autopsia o histerectomía de mujeres positivas a la reacción de Sabin-Feldman. Los casos (12.5%) en que se obtuvo el aislamiento provenían de mujeres con títulos bajos, de 1:16 a 1:64 en la prueba de Sabin-Feldman. Sin embargo no existe evidencia de que esta circunstancia juegue papel importante en la transmisión congénita.

En cuanto al aborto provocado por el *Toxoplasma* existe evidencia que el parásito está presente en los productos del aborto cuando la madre tiene una infección reciente (Remington, Newell y Cavanaugh, 1964; García, 1968; Kimball, Kean y Fuchs, 1971b), pero no hay trabajos que evidencien la existencia de abortos a repetición por *Toxoplasma* (Jenssen, Piekarski y Korte, 1970).

En los estudios de Kimball, Kean y Fuchs (1971b) sobre 5000 mujeres en Nueva York concluyen que el aborto habitual no está asociado estadísticamente con la toxoplasmosis. Asocian el aborto *esporádico* significativamente con la presencia de títulos aumentados de anticuerpos en el caso de mujeres entre los 20 y 30 años de edad en la forma latente de la toxoplasmosis, lo cual sugiere pero no prueba una relación causa-efecto, y ninguno de los 260 abortos fueron debidos a toxoplasmosis activa.

Remington (comunicación personal a los autores) refiere haber encontrado en Boston la misma prevalencia de anticuerpos en 55 mujeres con abortos a repetición que en los controles. El mismo autor, en Palo Alto, California, estudió los productos de 272 abortos, 79 de los cuales provenían de mujeres positivas serológicamente al *Toxoplasma*, aislando de estas últimas dos cepas de *Toxoplasma*. Remington (1966) no logró aislar *Toxoplasma* de 110 mortinatos de El Salvador, aunque el 65% de las mujeres de las cuales provenían tenían anticuerpos.

Existen referencias de aborto habitual por *Toxoplasma*, inclusive en mujeres sin anticuerpos homólogos. Estas referencias en su mayoría son de Langer (1963, 1966) quien basó sus aseveraciones en supuestos hallazgos en muestras a fresco. En muchos casos los cortes histológicos no revelaron lesión alguna que pudiera atribuirse a toxoplasmosis y en otros el presunto *Toxoplasma* no se pudo identificar morfológicamente con certeza. Sus informes parecen haber perdido importancia ya que el mismo autor (1966) refiere haber encontrado granos de polen semejantes morfológicamente a quistes de *Toxoplasma*, no pudiendo indicar ahora retrospectivamente en qué casos se trataba del polen o del parásito.

Serología: La presencia de un título de anticuerpos contra *Toxoplasma* (Sabin-Feldman o Inmunofluorescencia) en una persona generalmente indica una infección persistente aunque no haya evidencia de enfermedad. Esta aseveración está basada en: a) La incapacidad observada en la mayoría de los animales estudiados de librarse por sí mismos de la infección (Frenkel, dato no publicado). b) La asociación de infección junto a la presencia de títulos de anticuerpos. c) La aparente especificidad de los anticuerpos determinados (Suggs *et al.*, 1968) y d) La presencia de hipersensibilidad en la mayoría de los individuos con anticuerpos (Frenkel, 1954). El título de anticuerpos no necesita ser alto, se ha demostrado que el *Toxoplasma* puede producir lesiones en personas con bajo título de anticuerpos, siendo la retinoroiditis el ejemplo principal (Wilder, 1952; Jacobs *et al.*, 1954; Crawford, 1966).

La inmunidad en la toxoplasmosis no es una inmunidad esterilizante, sino que es un estado parecido a la premunición, en el sentido de que parece proteger de la enfermedad pero no protege de la reinfección. El aislamiento inmunotópico del parásito, tal como se observa en el cerebro, con poca difusión de sustancias antigénicas, puede explicar la variabilidad de títulos que se observa en las formas latentes. Por otro lado, el *Toxoplasma* se ha aislado raras veces de humanos (Engelbrecht y Fransceschetti, 1963; Robertson, 1966) y de animales (Jacobs, 1967) serológicamente negativos.

TABLA 2

INTERPRETACION DE LA SEROLOGIA EN UNA MUJER EMBARAZADA

(Cuatro posibilidades)

Al tercer mes de embarazo	Al octavo mes de embarazo	Interpretación	Control del niño
Sin anticuerpos	Sin anticuerpos	No infección	No
" "	Con anticuerpos	Infección activa	Sí
Con anticuerpos	Se mantiene el mismo título o baja	Infección latente	No
" "	El título se eleva por lo menos cuatro veces	Infección activa	Sí

TABLA 3

CONTROL DEL NIÑO

Sangre del cordón umbilical o de los primeros días	Al primer mes de nacido	Al cuarto mes de nacido	Interpretación
Con anticuerpos	El título baja a la mitad	El título baja a la décima parte	No infección (anticuerpos provenientes de la madre)
" "	El título sube o se mantiene estable	El título sube o se mantiene estable	Infección (anticuerpos producidos por el niño)

Estas últimas observaciones no deben conducir a un nihilismo diagnóstico dado que son sumamente raras. La infección asintomática rara vez es importante, pero puede conducir a las siguientes complicaciones: a) Las infecciones activas asintomáticas en la mujer embarazada pueden producir enfermedad en el feto pero las infecciones latentes parecen protegerlo. b) La infección latente puede ser seguida por una toxoplasmosis ocular activa. c) En un paciente tratado con drogas inmunosupresoras se puede reactivar una infección latente y la recidiva da lugar a una encefalitis. Estas entidades serán discutidas separadamente.

El *diagnóstico* de una infección asintomática se basa en reacciones serológicas (Sabin-Feldman o inmunofluorescencia). Una sola prueba serológica positiva indica únicamente que el individuo estuvo o está infectado pero no nos indica si es una infección reciente a no ser que el título sea muy alto. Por ello es conveniente hacer dos pruebas a intervalo de 1 ó 2 meses, si el título era bajo y permanece estable, se trata de una infección vieja, si la segunda prueba da título más alto que la primera indica infección reciente, lo mismo si la primera prueba era negativa y la segunda se vuelve positiva.

En cuanto a la mujer embarazada el médico debe proceder a juicio de lo expuesto. Debemos hacer notar, de acuerdo con nuestras observaciones, que más del 50% de las mujeres entre los 20 y 25 años en Costa Rica ya están infectadas y el hecho de tener anticuerpos ofrece protección al niño.

La otra mitad de las mujeres presenta riesgo de infección, pero de acuerdo con nuestros estudios todo parece indicar que la tasa de infección en el grupo no infectado entre las edades señaladas es de alrededor del 1% anual. Como ya lo indicamos anteriormente, Couvreur (1971) en París señala que entre este grupo de mujeres, o sea el que se infecta durante el embarazo, el 60% no infecta al niño, en cuanto que del 40% restante sólo la mitad produce infección neonatal sintomática, lo que relacionado con la población total estudiada por el autor da una probabilidad de enfermedad de 1 a 2 por mil.

Debe investigarse la toxoplasmosis cuando la mujer presente síntomas compatibles con esta enfermedad como sería fiebre, linfadenopatías u otras manifestaciones que se puedan asociar. La interpretación de las pruebas se indica en las tablas 2 y 3. En estos casos de toxoplasmosis activa aguda el tratamiento es recomendable, dado que se beneficia el 20% de los niños que realmente lo necesitan. Además, en algunas mujeres con toxoplasmosis sintomática el diagnóstico se hace en los primeros meses del embarazo, cuando se puede inducir el aborto y evitar así futuros problemas a los padres con el nacimiento de un niño con malformaciones o severamente enfermo.

ENCEFALITIS, ESPECIALMENTE EN EL HUESPED INMUNO-SUPRESO

El *Toxoplasma* alcanza el sistema nervioso central a través del torrente circulatorio a partir de los sitios de infección más próximos, y la aparición de encefalitis clínica a menudo sigue a otros síntomas de una forma generalizada tanto en el hombre como en los animales (Frenkel, 1956b, 1969).

El retraso en la aparición de la encefalitis es debido primeramente a la distancia entre la puerta de entrada y el neuroaxis. En segundo lugar, como el desarrollo de inmunidad es más lento en el cerebro en comparación con otros tejidos, los focos encefalíticos tienden a persistir por más tiempo. Comúnmente se observa encefalitis crónica en infecciones experimentales con cepas patógenas de *Toxoplasma*. Como se observa en otros tipos de encefalitis de animales y del

hombre, las lesiones cerebrales persistente o siguen a los síntomas de una infección generalizada, aunque ya hayan hecho su aparición los anticuerpos y la inmunidad extraneural (Frenkel, 1961). Aún una vez desarrollada la inmunidad, los anticuerpos y la inmunidad celular son menos efectivos en el cerebro y los ojos. Un tercer factor es la vulnerabilidad del cerebro al daño producido. Esta vulnerabilidad está relacionada con la incapacidad de las neuronas de regenerarse y a la exposición de las células sensitivas a los efectos totales del edema inflamatorio producido dentro de la cavidad craneana rígida. Por eso es que el *Toxoplasma*, así como varios virus, tienen cualidades neuropatógenas semejantes y que algunas especies de huéspedes sean más susceptibles que otras. Un cuarto factor es la persistencia de los quistes en el cerebro durante la infección latente, mientras que ellos son menos frecuentes en otros órganos (Frenkel, 1972).

Por consiguiente no es de sorprenderse que el cerebro sea la localización habitual de una recidiva toxoplásmica que sigue a una inmunosupresión patógena. Pero se debe distinguir también otro mecanismo. La encefalitis toxoplásmica puede estar relacionada con una infección primaria, antes de que la inmunidad haya sido totalmente adquirida en un paciente eucorticoide o hipocorticoide.

Clínicamente la encefalitis puede ser la manifestación primaria de una toxoplasmosis o puede seguir a la infección de otros órganos. Casos de encefalitis toxoplásmica aguda febril fueron descritos por Sabin (1941) en dos niños y en adultos por Sexton *et al.* (1953), Guimaraes (1943), Pinkerton y Henderson (1941) y otros autores. En todos estos casos se encontró taquizoitos de *Toxoplasma* relacionados con nódulos microgliales. Reynolds *et al.* (1966), Flament-Durant *et al.* (1967) y Roth y Siegel (1971) describen lo que parece ser infecciones agudas extendidas con encefalitis en pacientes tratados con prednisona y Desmots (1969) encuentra lo mismo en dos pacientes con agamaglobulinemia y otras deficiencias inmunológicas. En estos pacientes las lesiones fueron difusas o locales, a menudo con una pobre reacción microglial. Kas *et al.* (1952), Hooper (1957) y Prick y Hoefnagel (1950) han descrito encefalitis agudas generalizadas. Las lesiones en estos pacientes estaban relacionadas probablemente con proliferación toxoplásmica, aunque se encontrara en el momento de la muerte nódulos gliales, gliosis y algunos infartos secundarios debido al compromiso vascular. Bobowski y Reed (1958) describen un caso de toxoplasmosis crónica, en una biopsia de la que se pensó primeramente fuera un tumor, encontrándose una lesión que sugería una recidiva localizada donde recientemente hubo proliferación de *Toxoplasma* con la producción posterior de numerosos quistes, nódulos gliales y granulomas epitelioides. Otro paciente, que presentaba una lesión focal en la cápsula interna, murió (Koeze y Klingon, 1964).

Arias-Stella (1956) describe por primera vez una encefalitis toxoplásmica recidivante crónica en un paciente con un Hodgkin quien había sido tratado con rayos "X", mostaza nitrogenada y cortisona (Fig. 12 y 13). Esta observación condujo a estudios en hamsters con toxoplasmosis crónica, en los cuales se observó recidivas cuando se trataron con cortisona, las cuales fueron potencializadas cuando se trataron los animales con radiación total del cuerpo, pero no cuando se trataron con mostaza nitrogenada (Frenkel, 1957).

El efecto depresor inmunitario es paralelo a la dosis y a la potencia antiinflamatoria de la modificación corticoide específica (Frenkel, 1960), el cual se ejerce claramente en el sistema celular efector (Frenkel y Lunde, 1966) en un huésped corticosenible (Frenkel y Havenhill, 1963) y no está relacionado con cambios en los títulos de anticuerpos. Los hamsters y los humanos tratados con corticosteroides muestran una proliferación intensa de taquizoitos en el cerebro, por lo general, con escasa reacción inflamatoria y glial. Como la multiplicación

Fig. 12.—Arriba.

Encefalitis toxoplásmica con extensa área de necrosis, trombosis y hemorragia (a la izquierda), producida por la proliferación de taquizoitos. Se observa un quiste (A) y grupos de parásitos (B). Ver también Fig. 13. Hematoxilina-eosina, 130 x. De un paciente con enfermedad de Hodgkin tratado con corticosteroides. Lámina cortesía del Dr. Javier Arias-Stella.

Fig. 13.—Abajo.

Detalle de la Fig. 12 donde se aprecia un quiste (A) y taquizoitos libres y en grupos (B). Hematoxilina-eosina, 325 x.

Fig. 12 y 13



es continua y no puede ser detenida por el desarrollo de inmunidad, puede encontrarse mayor cantidad de organismos durante la recidiva que durante la infección aguda (Frenkel y Lunde, 1966).

Por lo general no se encuentran muchos quistes y la reacción celular es ligera o está ausente (Fig. 13). La mayoría de los ejemplos de encefalitis generalizada se ha observado en paciente con enfermedad maligna o en casos de trasplante de órganos (Vietzke *et al.*, 1968; Cheever *et al.*, 1965; Theologides *et al.*, 1966).

De las drogas que se han usado en estos paciente, las que parecen ser más potentes son los corticosteroides y la ciclofosfamida. No obstante, una enfermedad linfocítica no tratada puede inducir a una toxoplasmosis progresiva con encefalitis (Vietzke *et al.*, 1968; Hemsath y Pinkerton, 1956).

Los signos clínicos y síntomas son variables y van desde cefalea, desorientación, letargo y parálisis focal a hemiparesias, cambios en los reflejos, convulsiones y coma. Las lesiones no tienen localización típica y pueden desarrollarse lentamente, acompañadas de pleocitosis y aumento de las proteínas del líquido cefalorraquídeo. Estos signos sin embargo, pueden ser atenuados en pacientes tratados con agentes antiinflamatorios. El diagnóstico clínico inicial puede variar desde una psicosis alcohólica a un tumor cerebral, leucemia meníngea, encefalitis, absceso cerebral, encefalopatía hipertensiva y otras. Puede presentarse también fiebre, "rash", miocarditis, neumonía y linfadenopatías. El diagnóstico de la encefalitis toxoplásmica se hace ordinariamente mediante la determinación de anticuerpos y el examen del líquido cefalorraquídeo. Una infección primaria puede mostrar un ascenso del título de anticuerpos, como lo describe Reynolds, Walls y Pfeiffer (1966) en un individuo inmunosupreso, alcanzando un título de 1:256 en el Sabin-Feldman en el momento de la muerte, 25 días después de la presunta infección. La recidiva de una infección crónica no es probable que se manifieste por un cambio en los anticuerpos que puede ser considerado diagnóstico.

El título de anticuerpos puede ser anormalmente bajo en pacientes inmunosupresos debido a la enfermedad que padecen, o a un tratamiento o a ambas condiciones. Así mismo, en pacientes inmunosupresos que han sido a menudo transfundidos y por consiguiente pueden haber recibido sangre que contiene suficiente anticuerpos, pueden sugerir erróneamente una toxoplasmosis (Vogel y Lunde, 1969). En pacientes tratados con corticosteroides el líquido cefalorraquídeo no contiene la cantidad esperada de proteínas que son generalmente características a la infección o inflamación de las meninges. Por estas razones hay que buscar evidencias de diagnóstico adicionales como sería el aislamiento del agente etiológico, usando sangre si los síntomas son generalizados y, si éstos se refieren al sistema nervioso central, entonces se puede usar líquido cefalorraquídeo o una biopsia del cerebro. El aislamiento del *Toxoplasma* bajo estas circunstancias es por lo general significativo (Remington y Cavanaugh, 1965). Sin embargo, una biopsia del cerebro podría conducir ocasionalmente a error en el caso de una toxoplasmosis latente incidental. Dado el hecho de que histológicamente es muy raro encontrar más de un quiste de *Toxoplasma*, su hallazgo podría ser significativo. No obstante, el diagnóstico de la encefalitis toxoplásmica debe basarse preferentemente en el hallazgo de taquizoitos asociados a lesiones. La evaluación histológica del material de biopsia es mucho más importante que el cultivo y la inoculación en animales en el caso de estos pacientes.

TOXOPLASMOSIS NEONATAL CON ICTERICIA O ENCEFALITIS

De acuerdo con Couvreur (1971) en París, se infectan cerca del 41% de los niños nacidos de mujeres que recientemente adquirieron la toxoplasmosis. De este grupo infectado, 23% presentaron una infección asintomática y 18% presentaron signos evidentes de enfermedad, incluyendo dentro de este último grupo los abortos o mortinatos, que aunque no fueron examinados, todo pareciera indicar que se tratarían de casos de toxoplasmosis congénita.

En otro estudio prospectivo, Kimball, Kean y Fuchs (1971a) en Nueva York encontraron tres niños con toxoplasmosis en 60 mujeres que se infectaron durante o poco antes de su embarazo, en un estudio que realizaron en un total de 4.000 mujeres de las cuales el 60% eran serológicamente negativas y 40% positivas.

Alford *et al.* (1969) en Birmingham, Alabama encontraron 6 niños con toxoplasmosis entre 123 niños con IgM aumentada, de una muestra total de 2916 nacimientos vivos; de éstos solamente dos infantes presentaron una severa forma neonatal. Einchenwald (1960) divide sus 152 pacientes con toxoplasmosis neonatal clínicamente aparente en 108 con síntomas neurológicos y 44 con síntomas generalizados. En la forma generalizada los síntomas más prominentes son hepatoesplenomegalia, anemia e ictericia junto con líquido cefalorraquídeo anormal, retinocoroiditis y linfadenopatías. En la forma neurológica lo que es más común es la retinocoroiditis y las anomalías del líquido cefalorraquídeo, junto con anemia, convulsiones y calcificaciones intracraneanas. Algunos niños tuvieron síntomas sugerentes de tumor cerebral.

Del estudio clínico patológico y de los anticuerpos, especialmente los títulos en la reacción de fijación de complemento, resulta claro que la infección en el feto alcanza primero las vísceras generales y da origen a un exantema, neumonía y hepatitis, todo siendo el resultado de la proliferación de los taquizoitos. Subsecuentemente la infección se extiende al sistema nervioso central dando lesiones por cuatro mecanismos:

I.—Por necrosis de las células parasitadas siguiendo la formación de nódulos gliales.

II.—Por necrosis tisular a partir de la ruptura de un quiste siguiendo la formación de un nódulo glial.

III.—Necrosis por infarto, corrientemente en la corteza cerebral, debida al compromiso vascular causado por los dos mecanismos anteriores.

IV.—Por la vasculitis con necrosis alrededor del acueducto de Silvio y los ventrículos laterales y tercero, lo que es una lesión única de la toxoplasmosis.

Varios factores participan en la patogénesis:

I.—La inmadurez inmunológica del feto y del recién nacido.

II.—El grado de inmunidad pasiva conferido por los anticuerpos maternos, casi simultáneamente con la infección en el útero.

III.—El lapso transcurrido hasta que la inmunidad celular y los anticuerpos adquiridos activamente llegan a ser efectivos extraneuralmente.

IV.—El retraso en el desarrollo de inmunidad en el sistema nervioso central, lo que permite una multiplicación prolongada del microorganismo en el cerebro lo que es importante no sólo en la toxoplasmosis, sino también en la encefalitis por virus (Frenkel, 1972a).

V.—La reacción inflamatoria deficiente en el cerebro.

VI.—La gran vulnerabilidad de las células nerviosas y su incapacidad de regeneración.

Clínicamente los hallazgos importantes incluyen la hidrocefalia interna, convulsiones, retinocoroiditis, calcificaciones cerebrales y más tarde, retardo psicomotor. De éstos, el más serio y característico es la hidrocefalia, la cual requiere una explicación. Parece que la obstrucción que se origina a partir de una lesión de la pared del acueducto de Silvio, inicia el proceso por el cual los ventrículos laterales y el tercer ventrículo se transforman en algo parecido a una cavidad abscedada. El *Toxoplasma* prolifera en la pared de los ventrículos y contribuye a un aumento de sustancias antigénicas en el líquido ventricular atrapado. Como el *Toxoplasma* destruye las células del epéndimo, el líquido ventricular con su contenido alto de antígeno se rezuma a través de las úlceras del epéndimo hacia el tejido circundante donde reacciona con los anticuerpos contra *Toxoplasma* que se encuentran en los vasos sanguíneos, dando por resultado una vasculitis con trombosis. Este proceso conduce a infartos que gradualmente minan el epéndimo restante, envolviendo así los ventrículos laterales y tercero. El líquido ventricular posee un alto contenido de proteínas, en parte proveniente de la mayor difusión de plasma a partir de los vasos lesionados y en parte de tejido cerebral necrótico autolizado. El hallazgo de antígeno en el fluido ventricular y de anticuerpos en el torrente circulatorio de estos niños sustenta esta explicación como se discute en otros trabajos con más detalle (Frenkel y Friedlander, 1951; Frenkel, 1972b). El cuarto ventrículo aunque puede mostrar úlceras y nódulos en el epéndimo, permanece libre de vasculitis y necrosis periventricular. Esto es debido al drenaje adecuado del fluido a través de los agujeros de Luschka y Magendie. Las calcificaciones cerebrales no son pronunciadas en el recién nacido, pero se vuelven radiológicamente muy aparentes en los meses siguientes conforme el calcio se deposita en el tejido necrótico periventricular. La necrosis y la inflamación envuelven a menudo el hipotálamo que rodea el tercer ventrículo produciendo temperatura corporal inestable. La presión cerebral aumentada conduce a menudo al reblandecimiento de la materia subcortical especialmente en la "corona radiata".

Conforme se adquiere una mayor experiencia con la toxoplasmosis, se van reconociendo casos benignos de toxoplasmosis congénita. En algunos de estos casos, las manifestaciones de enfermedad son mantenidas bajo control por la inmunidad, mientras que en otros se debe probablemente a la presencia de cepas de *Toxoplasma* de baja patogenicidad. Cuál de estas situaciones se trata en un momento dado, raras veces se conoce. Que una infección benigna puede resultar a la larga en una infección crónica con manifestaciones clínicas, está ilustrado por un caso de Hogan, Zweigart y Lewis (1968). En este caso la infección neonatal fue diagnosticada retrospectivamente a partir del hecho de que hubo una neumonía neonatal, el hallazgo de retinocoroiditis a la edad de año y medio y en la presencia de calcificaciones cerebrales a la edad de 14 años. La retinocoroiditis recurrente a los 12 años produjo pérdida de la visión y desarrollo de una catarata y finalmente la enucleación del ojo izquierdo cuando el paciente tenía 20 años, del cual se logró aislar *Toxoplasma*. Alford *et al.*, (1969), Desmonts y Couvreur (1967), Desmonts (1971) y otros han añadido más ejemplos de toxoplasmosis neonatal benigna.

Las desastrosas consecuencias del compromiso ocular, las cuales no son reconocidas sino hasta más tarde, son discutidas en la siguiente sección. El compromiso ocular está presente casi siempre en la toxoplasmosis neonatal y es señalado por la presencia de exudado en el vítreo, que a menudo oscurece las lesiones de la retina. Por el contrario, las lesiones causadas por el virus citomegálico se visualizan mejor dado que el exudado producido es menor (Weller, 1971).

Diagnóstico: Un fluido ventricular con un contenido alto de proteína, que se calcula en gramos en lugar de miligramos por ciento, es un hecho que se presenta casi únicamente en pacientes con toxoplasmosis neonatal. El contenido proteínico deriva principalmente de la necrosis periventricular y en parte de las proteínas plasmáticas que difunden a través de los vasos lesionados. Cuando existe sólo obstrucción mecánica del acueducto, como en el síndrome de Arnold-Chiari, los niveles de proteína generalmente no son tan elevados. Solamente en las meningitis por *Escherichia coli* se ha observado similar concentración de proteína en el líquido ventricular. La concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo está en el rango de ciento de miligramos por ciento.

La concentración de anticuerpos es usualmente alta en las pruebas de Sabin-Feldman, inmunofluorescencia y fijación de complemento. La determinación de anticuerpos IgM es especialmente útil en el diagnóstico de la toxoplasmosis neonatal pues ayuda a separar a los niños no infectados, que tienen anticuerpos transferidos pasivamente de la madre, de aquellos con toxoplasmosis real. Cuando existe fugas placentarias, puede aparecer anticuerpos IgM e IgA provenientes de la madre. Esto se puede evidenciar sabiendo que los anticuerpos IgM tienen una vida media de 5 días, de manera que el niño debe estar libre de IgM de la madre al cabo de 2 semanas. Si no es posible realizar la prueba para determinar anticuerpos IgM contra *Toxoplasma*, se puede hacer determinaciones comparativas de los títulos obtenidos en el niño mediante la prueba de Sabin-Feldman en el momento de nacer y un mes después. Si en la segunda prueba el título es igual o más alto que en la primera indica que el niño está infectado; si los títulos obtenidos en la segunda prueba son más bajos que en la primera se trata de anticuerpos transferidos pasivamente de la madre al niño, de tipo IgG.

El tiempo medio de vida de los anticuerpos IgG transferidos pasivamente de la madre al niño fue calculado por Desmonts (1971) en 28 días, lo que quiere decir que un título determinado debe bajar a la mitad en ese lapso, y a la décima parte al cabo de tres meses.

RETINOCOROIDITIS Y UVEITIS ANTERIOR

Debido a que no se puede hacer una biopsia en el ojo sin producir mutilación, el diagnóstico de una uveítis en un paciente está basado en una serie de hechos que deben ser considerados para el diagnóstico diferencial. La definición del síndrome de la toxoplasmosis ocular está basado en encuestas con la prueba de toxoplasmina y pruebas serológicas en pacientes con uveítis. Tales encuestas indican una alta prevalencia de pruebas positivas por toxoplasmosis en pacientes con retinocoroiditis y un aumento moderado en pacientes con uveítis granulomatosa anterior, en comparación con controles normales.

En San Francisco, California, la prevalencia de pruebas positivas en pacientes con retinocoroiditis fue de 82% en la prueba de Sabin-Feldman, y de 64% en la prueba de toxoplasmina, en comparación con controles que sólo

presentaron un 10-20% de positividad dependiendo de la edad (Frenkel, 1948, 1949).

Un estudio mayor realizado en Londres (Perkins, 1961) indica una positividad de 87% en la prueba de Sabin-Feldman en pacientes con retinocoroiditis (uveitis posterior aguda) y una prevalencia de cerca de 30% en los controles. Estas encuestas y otras establecen que al menos el porcentaje de retinocoroiditis que excede al grupo control de edad y lugar semejantes, debe ser atribuido a toxoplasmosis. La identificación de *Toxoplasmas* en la retina de ojos enucleados, en los cuales previamente se había diagnosticado tuberculosis o sífilis, da soporte a estos hallazgos estadísticos (Wilder, 1952; Zimmerman, 1961) e indican que el *Toxoplasma* está realmente asociado con las lesiones. Es notable, que casi todos los 21 pacientes en los cuales se encontró histológicamente *Toxoplasma* en los ojos enucleados presentaron títulos bajos de anticuerpos (Jacobs *et al.*, 1954). También se ha aislado *Toxoplasma* en animales de laboratorio inoculados con ojos enucleados (Jacobs, *et al.*, 1954; Hogan *et al.*, 1958; Frenkel, 1961; Zscheile, 1964).

Esta serie de evidencias que sirven para establecer la etiología toxoplásmica de la retinocoroiditis en el hombre ilustran también la dificultad para establecer un diagnóstico individual.

Los títulos bajos de anticuerpos que se encuentran generalmente en estos pacientes son semejantes a los que se observan en la población general. Esto sugiere que las lesiones oculares como único síntoma se presentan generalmente durante la fase latente, cuando los títulos de anticuerpos han bajado. Esto implica también que el estímulo antigénico asociado con la lesión es mínimo o que la lesión está aislada inmunotópicamente. Cuando la retinocoroiditis se presenta en la fase aguda o sub-aguda de la toxoplasmosis, en la que existe compromiso de otros órganos como es el caso en los recién nacidos, se encuentran títulos altos de anticuerpos.

Veamos ahora cuáles son los mecanismos por los cuales se produce lesión ocular en la toxoplasmosis latente. Esto ha sido estudiado en hamsters infectados con *Toxoplasma* en los cuales se desarrollan lesiones oculares durante la fase sub-aguda y latente de la infección (Frenkel, 1955; 1961).

Se observa dos tipos de lesiones:

I.—Retinitis con inflamación intensa y cicatrización, con presencia microscópica de quistes.

II.—Retinitis con necrosis celular debida a la proliferación de taquizoitos generalmente con menos inflamación.

El primer tipo de lesión se interpreta como el resultado de la ruptura de un quiste, que al liberar sustancias antigénicas en presencia de hipersensibilidad, da origen a extensas áreas de inflamación, pero con capacidad inmunitaria suficiente como para inhibir la proliferación de los organismos liberados. El segundo tipo de lesión, con proliferación de los parásitos y consecuente necrosis de las células parasitadas de la retina se debe evidentemente a una deficiencia inmunológica retiniana.

Estos dos tipos de lesiones en los animales de experimentación sirven como modelo para los dos tipos de lesiones observadas en la retinocoroiditis de los humanos:

I.—Una lesión intensamente inflamatoria, aguda, circunscrita focalmente y que cicatriza generalmente en un lapso de dos meses (Fig. 15).

II.—Una lesión inflamatoria difusa crónica, activa o recurrente, la cual tiende a persistir por largo tiempo y a producir pérdida visual progresiva, en algunas ocasiones llegando a la ceguera y a veces comprometiendo el *iris*. En estos casos en que hay ceguera, glaucoma y dolor, los ojos son a menudo enucleados (Fig. 16).

En este último caso se presenta un cuadro histológico de compromiso difuso de la retina con la presencia de taquizoitos proliferantes. Se encuentra asociada una reacción inflamatoria severa en la coroides y algunas veces en la esclerótica, en las cuales no se encuentran toxoplasmas (Wilder, 1952; Zimmerman, 1961). El tejido inmunodeficiente es la retina y el término francés "encéphalite du globe oculaire" propiamente se refiere a la vulnerabilidad similar del cerebro y la retina, al observarse un paralelismo en la reacción inflamatoria intensa de las meninges y de la túnica uveal.

No ha sido posible estudiar en detalle las lesiones producidas por quistes en el hombre. Usualmente en estos casos se presenta una o pocas lesiones que se limitan por sí mismas, que no comprometen gravemente al ojo como para llegar a ceguera, dolor y la necesidad de una enucleación. Solamente se ha descrito una lesión asociada con quistes (Crawford, 1966). Se trataba de un paciente de 70 años con una historia de 9 años de retinocoroiditis recidivante tratado con corticosteroides. El hecho de encontrar una lesión progresiva con quistes en lugar de taquizoitos proliferantes podría deberse a la circunstancia de que el tratamiento con corticosteroides se suspendió 16 días antes de la enucleación del ojo. Aunque la reacción inflamatoria disminuye con el tratamiento de corticosteroides, diciéndose que ocurre un mejoramiento visual, lo cierto es que se aumenta la inmunodeficiencia en la retina en tal grado que permite la proliferación continua de los trofozoitos. Al suspenderse el tratamiento antes de la intervención quirúrgica se produjo un estado eucorticoide o hipocorticoide, mejorando el estado inmunitario y conduciendo así a la formación de quistes a partir de los taquizoitos intracelulares.

Efecto de los corticosteroides. Es importante aquí hacer una consideración sobre la inmunidad sensible a los corticosteroides, ya que éstos son administrados algunas veces solos, sin quimioterapia, más como tónico que como tratamiento (Jawetz, 1962).

La supresión de inmunidad por corticosteroides ha sido ampliamente demostrada en hamsters con toxoplasmosis (Frenkel, 1960). Esto es representativo de lo que puede ocurrir con humanos tratados con corticosteroides que presentan toxoplasmosis recidivante, como lo describen Cheever, Valsamis y Rabson (1965), Vietzke *et al.* (1968) o que presentan infección prolongada latente (Crawford, 1966). Otro ejemplo aparente de supresión inmunitaria por corticosteroides refirió Hoepfich (1964) en una joven cuya retinocoroiditis fue tratada únicamente con corticosteroides durante 5 años, bajando su agudeza visual a 20/200 en un ojo mientras que en el otro se produjo ceguera. Al año siguiente se le suspendió los corticosteroides, y se trató con sulfadiazina y pirimetamina no presentando más recidivas de retinocoroiditis en el ojo funcional. La exacta frecuencia de recidivas producidas por corticosteroides no se conoce, y considerando las circunstancias, no es probable que muchas de ellas sean publicadas.

Es diferente la situación que se presenta cuando se trata con corticosteroides una lesión ya existente, a la que se presenta cuando se están administrando corticosteroides y se rompe un quiste. En el primer caso el quiste de *Toxoplasma* se rompe en la retina estando el individuo eucorticoide. Se produce la reacción inflamatoria y la molestia visual hace que el paciente recurra al médico quien prescribe corticosteroides. Podemos asumir aquí un intervalo mínimo de una semana entre la ruptura del quiste y el estado hipercorticoide, el cual es suficiente

Fig. 14.—Arriba a la izquierda.

Quiste de *Toxoplasma* en músculo esquelético en un jornalero de 28 años que presentó escalofríos, fiebre, malestar, esplenomegalia y aumento de los ganglios linfáticos. En otras áreas de esta biopsia muscular se observa focos inflamatorios. Hematoxilina-eosina 630 x. Biopsia 209.492, Departamento de Patología, H. S. J. D. Cortesía del Dr. Rodolfo Céspedes.

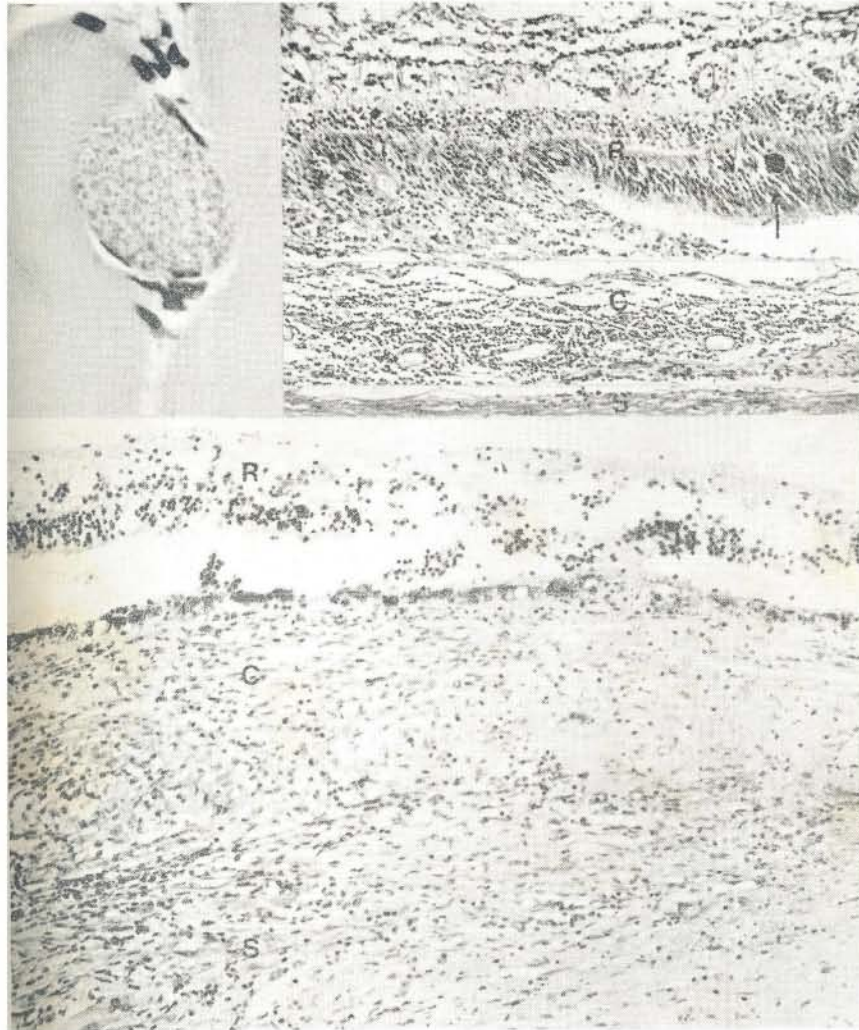
Fig. 15.—Arriba a la derecha.

Retinocoroiditis toxoplásmica. Lesión de hipersensibilidad a consecuencia de la ruptura de un quiste. Se puede observar un quiste intacto en la capa de los conos y bastoncillos de la retina (R). La coroides (C) presenta un infiltrado linfocitario difuso. La esclerótica está casi indemne. PAS-Hematoxilina, 100 x. Lámina AFIF N° 1180883. Cortesía del Dr. J. Brook Crawford (1966) y Dr. Larry Zimmerman.

Fig. 16.—Abajo.

Retinocoroiditis toxoplásmica con numerosos taquizoitos (muy pequeños como para ser distinguidos) que destruyen la retina (R). La retina necrosada (a la derecha) provoca una reacción granulomatosa en la coroides adyacente (C), con células gigantes, fibrosis y necrosis, que envuelve también la esclerótica (S). Esta reacción granulomatosa sugirió el diagnóstico de tuberculosis en tales ojos, hasta que su verdadera naturaleza fue descubierta por la Sra. Wilder (1952). Hematoxilina-eosina, 150 x. Cortesía del Dr. Larry Zimmerman.

Fig. 14 - 16



para que la inmunidad destruya a todos los toxoplasmas liberados. Además, este tratamiento antialérgico no se acompaña inmediatamente de los efectos inmunosupresivos. En el segundo caso, cuando la ruptura del quiste ocurre en un paciente ya hipercorticoide, los toxoplasmas liberados tal vez no son destruidos y pueden invadir nuevas células, multiplicarse y establecer un foco persistente de retinocoroiditis. En estas circunstancias muchas veces se pensaría en aumentar la dosis de corticosteroide en vez de disminuirla, lo que conduce a una extensa destrucción celular por la proliferación de toxoplasmas.

Por consiguiente, una dosis de corticosteroides, por ejemplo 40 mg. de prednisona, o sea 8 veces la dosis sustitutiva administrada a un paciente con la enfermedad de Addison, por 7 días, seguida por la mitad de esa dosis por 7 semanas, como sugiere Acers (1964), proporciona un control seguro de los síntomas alérgicos en la mayoría de los pacientes, mientras que los toxoplasmas han sido ya destruidos por los procesos inmunitarios.

El nivel de inmunidad varía. Puede ser deprimido con 8 dosis sustitutivas de corticosteroides en algunos pacientes y en otros se necesita 16 de tales dosis. En pacientes con enfermedades linforreticulares y ocasionalmente en pacientes "normales" dosis aún menores de corticosteroides pueden disminuir significativamente la inmunidad. En los hamsters, los cuales son unos de los animales de laboratorio más sensibles a los corticosteroides y por lo tanto semejantes en este respecto a los humanos cerca de 20 dosis sustitutivas producen la recidiva de toxoplasmosis latente en dos a tres semanas (Frenkel *et al.*, 1965; Frenkel, 1960). La recidiva puede ser prevenida mediante el tratamiento con sulfadiazina y pirimetamina.

Es importante establecer clínicamente el diagnóstico de toxoplasmosis ocular activa con el objeto de disminuir el daño visual con la quimioterapia y de prevenir la extensión y recurrencia de las lesiones. Cuando el problema ocular se acompaña o es precedido por síntomas de infección generalizada, como sucede en el recién nacido y ocasionalmente en el adulto, el diagnóstico se hace fácilmente mediante estudios serológicos y aislamiento del parásito.

El diagnóstico de la toxoplasmosis ocular es difícil cuando las manifestaciones oculares son los únicos síntomas, particularmente en una edad y localidad donde los anticuerpos contra *Toxoplasma* son frecuentes en la población general como sucede en Costa Rica o en Francia (Campinchi *et al.*, 1970).

Los criterios para diagnosticar una retinocoroiditis toxoplásmica presuntiva son principalmente dos:

- 1.—Visión turbia debido a la presencia de exudado en humor vítreo asociada a focos retinianos grisáceos o amarillentos los cuales son compatibles con necrosis primaria de la retina. Comúnmente se asocian en estos casos lesiones viejas, circunscritas, amarillo-blancuzcas y con cambios en la pigmentación. Puede haber hemorragia a causa de la vasculitis en la retina, pero una vasculitis la cual aparece primero que una lesión retiniana, no es compatible con toxoplasmosis.

- 2.—Pruebas serológicas positivas por toxoplasmosis, independientemente del título, o una prueba de toxoplasmina positiva.

La ausencia de "otras causas", como pregonizan otros autores parece ser excesivamente vaga, dado que las lesiones por tuberculosis, sífilis, sarcoidosis, brucelosis, leptospirosis e histoplasmosis pueden ser diferenciadas por lo general morfológicamente y por su distribución, además por los hallazgos extraoculares de la enfermedad. La retinocoroiditis por el virus citomegálico recuerda a la de la toxoplasmosis. Sin embargo, los métodos para su diagnóstico en el ojo no son bien efectivos (Weller, 1971).

La iridociclitis como signo único no se relaciona a menudo con la toxoplasmosis. Sin embargo, la retina debe ser examinada cuidadosamente con el objeto de determinar lesiones anteriormente al ecuador, que secundariamente resultan en reacción inflamatoria de la cámara anterior del ojo (Perkins, 1961; Kaufman, 1960).

Un hecho que confirma el diagnóstico de toxoplasmosis ocular es el hallazgo de una concentración mayor de globulinas o de anticuerpos en el líquido de la cámara anterior que en el suero (Desmonts, 1966; Remky, 1960). Las células linfoides en el iris reaccionan a la presencia de antígeno toxoplásmico en el ojo produciendo anticuerpos. Para realizar este proceso de diagnóstico se necesita aspirar líquido de la cámara anterior del ojo, así como de la disponibilidad de un laboratorio equipado para determinar concentraciones de globulinas y títulos de anticuerpos en muestras pequeñas. *Prueba terapéutica:* La respuesta al tratamiento con sulfadiazina y pirimetamina se ha usado como evidencia diagnóstica confirmatoria. La utilización de la respuesta al tratamiento como ayuda al diagnóstico está basada en el hecho de que en el estudio de Perkins (1961) el grupo negativo a la prueba de Sabin-Feldman mostró un porcentaje idéntico de "respuesta" al placebo y a la pirimetamina como lo hizo el grupo positivo al Sabin-Feldman tratado con placebo. El 25% de respuesta al tratamiento adicional de pirimetamina observado en el grupo positivo al Sabin-Feldman puede considerarse por consiguiente específico. Sin embargo, a parte de ser *post-factum*, la respuesta al tratamiento es controversial por dos razones: Primero la reacción inflamatoria en el ojo, que envuelve la cámara anterior o el vítreo en contraste con los tejidos vascularizados, declina más lentamente, en semanas más que en días, de aquí que una respuesta es difícil de probar en un determinado paciente. En segundo lugar, la mayoría de las lesiones resultan de la ruptura de un quiste y es de esperar por lo tanto que cicatricen por sí mismas, aún sin tratamiento, puesto que son debidas a hipersensibilidad sin participación de una proliferación del parásito. En consecuencia, si se usa la respuesta al tratamiento como criterio de diagnóstico, sólo se identificarían aquellos pocos casos en que ha tenido lugar la proliferación parasitaria.

TRATAMIENTO

La base farmacológica que explica la terapéutica de la toxoplasmosis consiste en la inhibición competitiva de dos pasos en la vía biosintética que conduce a la formación del ácido folínico (Fig. 17). Eyles y Coleman (1953) y Summers (1953) demostraron que las sulfonamidas y la pirimetamina (Daraprim) eran activas independientemente y que administradas juntas se potencializaban. La estructura química de estas drogas es análoga a la de las vitaminas ácido p-aminobenzoico y ácido folínico (Fig. 18). La quimioterapia con estas drogas es efectiva contra los taquizoitos de *Toxoplasma*, en cuanto que tienen poco o ningún efecto contra los quistes.

El tratamiento se establece cuando existen síntomas de toxoplasmosis y hasta que se adquiere un grado efectivo de inmunidad activa. Como ya se vio, la presencia de anticuerpos no indica necesariamente enfermedad, y cuando ésta no existe, el tratamiento es innecesario. La profilaxis se usa en una mujer embarazada con el objeto de proteger al feto y en pacientes tratados con corticosteroides con el fin de evitar una recidiva.

Los efectos secundarios, especialmente la trombocitopenia y la leucopenia, pueden ser contrarrestados administrando ácido folínico (Leucovorina), que es el metabolito inhibido, el cual puede ser utilizado por el huésped pero no por

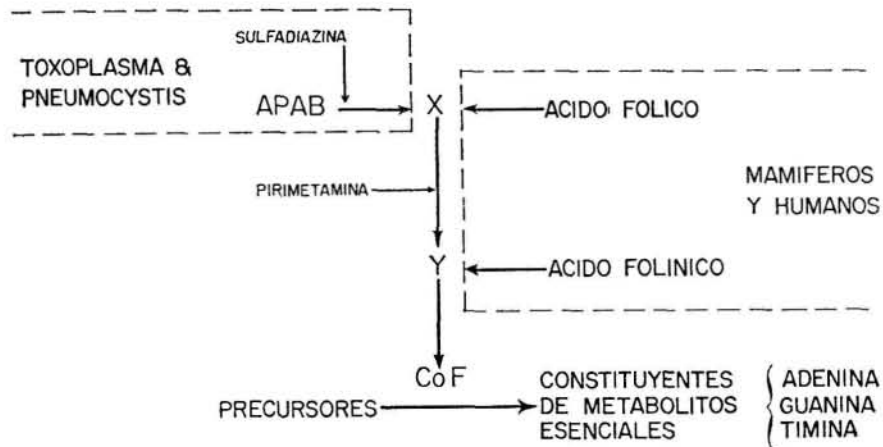


Fig. 17.—Vía biosintética a partir del ácido para-aminobenzoico a ácidos fólico y folínico. Los sitios secuenciales de inhibición por la sulfadiazina y la pirimetamina (Daraprim) explican el efecto sinérgico de la combinación de ambas drogas. El área enmarcada por guiones a la izquierda indica que la biosíntesis en el *Toxoplasma* y el *Pneumocystis* se inicia necesariamente con el ácido para-aminobenzoico o un compuesto análogo. Los mamíferos y el hombre pueden utilizar directamente el ácido folínico (Leucovorín) como se indica en el área enmarcada por guiones a la derecha. De aquí que, el Leucovorin puede ser usado para contrarrestar los efectos tóxicos de la sulfadiazina y pirimetamina sin interferir con su efectividad quimioterapéutica.

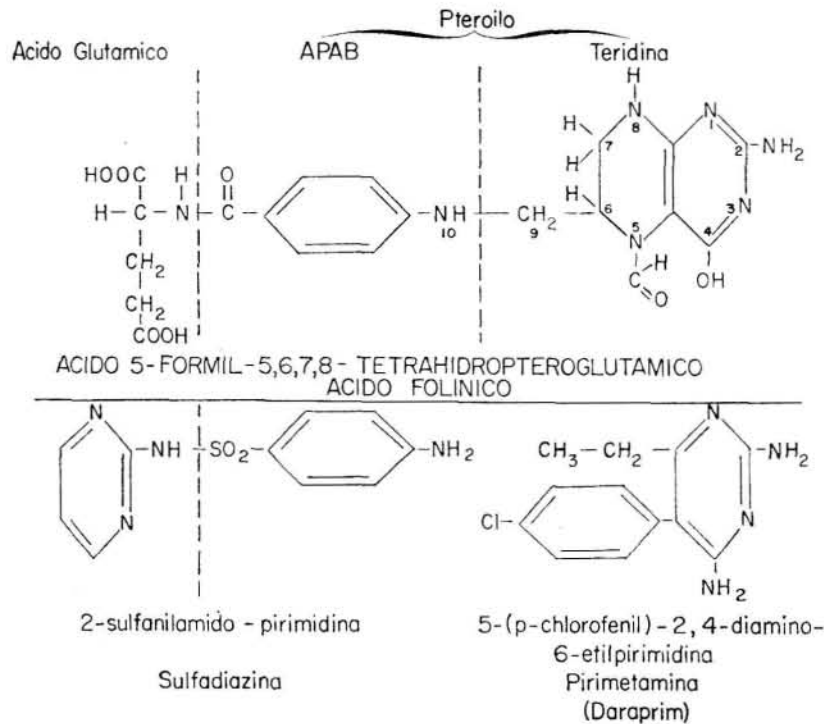


Fig. 18.—Comparación de la estructura química del ácido folínico con las de la sulfadiazina y la pirimetamina, lo que explica la acción competitiva de estas últimas.

el *Toxoplasma* (Fig. 17) (Frenkel y Hitchings, 1957). Por consiguiente, el ácido fólico aumenta el índice terapéutico de la mezcla sulfadiazina-pirimetamina y la levadura fresca aún más. Debe hacerse notar aquí que el ácido fólico no produce los mismos efectos.

Debe recordarse que esta combinación de sulfonamidas y pirimetamina puede producir efectos teratogénicos semejantes a aquellos producidos con el methotrexate (Nelson, 1955; Krahe, 1965). El tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo se discutirá más adelante.

Las sulfonamidas que se utilizan son la sulfadiazina, la sulfamerazina y la sulfametazina (Eyles, 1963), y también la "sulfalene" y la sulfadoxina (Fanzil, Hoffman y la Roche) (Frenkel, no publicado). Estas sulfonamidas tienen aparentemente en común la propiedad de disolverse en cantidad suficiente en el fluido intracelular donde se encuentra el *Toxoplasma*. La sulfisoxazola, sulfadimetina y otras sulfas que se disuelven principalmente en el fluido de los espacios extracelulares no son por ello efectivas (Eyles, 1963). Por esta razón no deben emplearse nuevas sulfonamidas que no hayan sido probadas experimentalmente contra el *Toxoplasma*.

Cuando las sulfonamidas se combinan con pirimetamina se requieren dosis relativamente menores (2 Gm diarios) dada la potencialización producida, pero deben ser administradas en varias dosis fraccionadas ya que las sulfonamidas se excretan muy rápidamente. Por otro lado, la pirimetamina debe administrarse en dosis altas durante los tres primeros días, debido a que se absorbe y se acumula lentamente en los tejidos (Kaufman y Caldwell, 1959).

Otras drogas como la spiramicina (Couvreur, 1971) y la clindamicina (McMasters *et al.* 1973) han mostrado efecto sobre el *Toxoplasma* y pueden ser útiles en el tratamiento de la mujer embarazada. Algunos derivados de las tetraciclinas y las dihidrotriazinas, han mostrado algún efecto en la infección experimental, pero no se recomienda su uso en los humanos por el momento.

Los corticosteroides se usan corrientemente para contrarrestar los síntomas de hipersensibilidad en pacientes con uveitis, incluyendo aún aquellos con toxoplasmosis, con resultados que van desde generalmente satisfactorios hasta buenos (Acers, 1964; Frenkel y Acers, 1965). Sin embargo, se han observado formas agudas fulminantes de toxoplasmosis o formas crónicas recidivantes en pacientes tratados con dosis altas de corticosteroides, ya sea en casos de retinocoroiditis (Hoeprich, 1964), o cuando se trata de pacientes con el objeto de evitar el rechazo en el caso de un trasplante, o en el manejo de leucemias o linfomas (Vietzke *et al.*, 1968). Estos ejemplos de formas fulminantes son equivalentes a los estudiados experimentalmente en los cuales se ha suprimido la inmunidad antitoxoplasma mediante el uso de corticosteroides (Frenkel, 1960). No obstante, si se aplica concomitantemente un tratamiento combinado con sulfadiazina y pirimetamina, y siendo estas drogas efectivas contra el *Toxoplasma*, se puede asegurar el efecto benéfico que el empleo de los corticosteroides pueda tener en estos casos. Roth y Siegel (1971) estudiaron un paciente que fue tratado con sulfadiazina y pirimetamina, el cual mejoró sintomáticamente mientras recibió 24 dosis sustitutivas de prednisona; sin embargo, él recidivó cuando el tratamiento fue suspendido.

TRATAMIENTO DE LA TOXOPLASMOSIS SINTOMATICA AGUDA

El tratamiento debe administrarse en las formas sintomáticas de la enfermedad. Se inicia tan pronto como el diagnóstico sea probable, lo cual es ya sugerido cuando se observa un aumento en el título de anticuerpos o un título alto, como 1:1000. No se debe esperar la confirmación del diagnóstico mediante el aislamiento del parásito, dado que la toxoplasmosis sintomática indica ya un grado de deficiencia inmunitaria que debe ser tratada para evitar daño en aquellos tejidos del huésped que no se regeneran. El tratamiento se puede conducir como se indica en las tablas 4 y 5. Se debe efectuar recuento de leuco-

TABLA 4
QUIMIOTERAPIA DE LA TOXOPLASMOSIS EN EL ADULTO

Droga	Los tres primeros días	Del cuarto día en adelante
<u>Quimioterapia</u>		
Pirimetamina	75 mg s.i.d.	25 mg s.i.d.
Sulfadiazina*	500 mg q.i.d.	500 mg q.i.d.
<u>Antagonistas**</u>		
Acido folínico (Leucovorin)		2 - 10 mg s.i.d.
Levadura de cerveza		5 - 10 g s.i.d.

* Puede sustituirse por otra de las sulfonamidas mencionadas.

** Se administra si el recuento de plaquetas está por debajo de 100.000/mm³, o profilácticamente cuando no es posible realizar el recuento de plaquetas dos veces por semana. Se dan concomitantemente con el tratamiento.

TABLA 5
QUIMIOTERAPIA DE LA TOXOPLASMOSIS EN EL NIÑO

Droga	Los tres primeros días	Del cuarto día en adelante
<u>Quimioterapia</u>		
Pirimetamina*	2 mg/kg s.i.d.	1 mg/kg s.i.d.
Sulfadiazina	25 mg/kg q.i.d.	25 mg/kg q.i.d.
<u>Antagonistas**</u>		
Acido folínico (Leucovorin)	1 mg s.i.d.	1 mg s.i.d.
Levadura de cerveza	100 mg s.i.d.	100 mg s.i.d.

* Existe una forma intravenosa para uso en recién nacidos (Burroughs Wellcome)

** Se administra profilácticamente y al mismo tiempo que el tratamiento evitándose así el frecuente control hematológico.

citos y plaquetas dos veces por semana para vigilar si hay efectos tóxicos por parte de las drogas empleadas, en cuyo caso se debe administrar ácido fólico. El tratamiento se suspende cuando desaparecen los síntomas clínicos y la fiebre, aunque es recomendable que el mismo sea por un mínimo de dos semanas.

TRATAMIENTO DE LA TOXOPLASMOSIS LINFÁTICA

Si se presenta únicamente una linfadenopatía no se requiere por lo general de una quimioterapia, puesto que la hiperplasia linfoide parece ser una expresión de inmunidad. Si existen otras manifestaciones clínicas el tratamiento debe administrarse como en el caso de la toxoplasmosis aguda.

TRATAMIENTO DE LA TOXOPLASMOSIS DURANTE EL EMBARAZO

El propósito del tratamiento es la protección del feto sin producir efectos teratogénicos. El problema principal es establecer qué mujeres se han infectado durante o poco antes del embarazo. Aparte de los factores externos que favorecen la infección, el riesgo de una infección fetal primaria es más grande cuando la madre carece de anticuerpos. Si bien es cierto que las mujeres que adquieren la infección durante el embarazo usualmente no presentan síntoma alguno, también es cierto que en estos casos aproximadamente 40% de los fetos se infectan. La inmunidad materna puede ser generalmente suficiente para prevenir la infección fetal, cuando existen títulos de anticuerpos estables, aun cuando éstos sean bajos. Como la infección latente coexiste generalmente con inmunidad, no es necesario un tratamiento de rutina.

En presencia de un título alto o ascendente de anticuerpos (más de 1:1000 en el Sabin-Feldman) y ante la probabilidad de que la infección maternal haya ocurrido durante el embarazo, debe considerarse el tratamiento del feto, sopesando el riesgo de la infección contra los riesgos del tratamiento.

Dado que en Latinoamérica se dispone de la spiramicina, se puede usar esta droga en el tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo. De acuerdo con Couvreur (1971) se administran 500 mg de spiramicina por vía oral cuatro veces al día durante 3 semanas. Este tratamiento se puede repetir a intervalos de 15 días. En un grupo de mujeres tratadas de esta manera, el porcentaje de niños infectados bajó de 55 hasta el 22%.

Recomendamos el uso de sulfadiazina y pirimetamina con las siguientes consideraciones. Cuando la infección de la madre sucede durante el primer trimestre de embarazo la probabilidad de sobrevivencia de un feto es muy poca, y al mismo tiempo es muy grande el peligro que existe de malformaciones congénitas debido al empleo de las drogas antagonistas del ácido fólico. Por esta razón el tratamiento parece estar contraindicado, y debe considerarse más bien el aborto terapéutico. Si la infección de la madre ocurre durante el tercer trimestre de embarazo, las drogas parecen ser menos peligrosas para el feto y podría prevenirse o controlarse la infección fetal; por consiguiente se recomienda en este caso el tratamiento. Si la infección ocurre durante el segundo trimestre el tratamiento sólo se puede administrar junto con ácido fólico y levadura. El recién nacido se debe controlar serológicamente para determinar la necesidad de continuar el tratamiento. Kräubig (1966) ha usado estas drogas en la quimioprofili-

xis contra la infección fetal. El encontró en un grupo de 143 mujeres embarazadas, 59 con títulos serológicos sugestivos de toxoplasmosis aguda o reciente y refiere que en los recién nacidos del grupo de mujeres no tratadas la prevalencia fue de 17%, en cuanto que sólo un 5% de los recién nacidos del grupo de mujeres tratadas presentaba infección diagnosticada serológicamente.

La clindamicina es muy efectiva en la toxoplasmosis experimental, pero no se conocen referencias de su uso en la toxoplasmosis humana. La droga pasa al feto y parece ser inocua a éste.

TRATAMIENTO DE LA TOXOPLASMOSIS NEONATAL

Todo niño con toxoplasmosis congénita debe ser tratado, aun cuando esta sea asintomática. Un tratamiento dado a tiempo puede prevenir por lo menos algunos de los serios e irreversibles daños oculares y cerebrales. Por ejemplo, se ha observado niños con infección asintomática o aparentemente curados, en los cuales posteriormente han aparecido síntomas relacionados con lesiones serias (Hogan, Zweigart y Lewis, 1958; Alford *et al.*, 1960; Neuman *et al.*, 1960; Glasser y Delta, 1965).

El tratamiento se realiza según la tabla 5. El objetivo es mantener el número de toxoplasmas en un mínimo hasta que se produzca una inmunidad efectiva y activa tanto celular como humoral. Como no se puede precisar con certeza cuándo ocurre esto, se puede utilizar como indicador de ello un aumento efectivo de anticuerpos o la desaparición de pleocitosis, inflamación intraocular o fiebre. Un tratamiento durante un mes no es excesivo.

Es preferible un tratamiento prolongado que muy breve. Debe luego seguirse con un examen del líquido cefalorraquídeo y de fondo de ojo a intervalos semanales por lo menos durante un mes. Cualquier aparición de reacción inflamatoria debe dar lugar a reiniciar el tratamiento. Remington (1969) y Thalhammer (1966) han comunicado resultados promisorios de este tratamiento. Los resultados desalentadores comunicados con anterioridad (Eichenwald, 1960) probablemente son el resultado de un diagnóstico tardío, el empleo de dosis bajas de la droga y a un tiempo anterior al control de la toxicidad de la droga mediante el empleo de ácido fólico y levadura.

TRATAMIENTO DE LA TOXOPLASMOSIS OCULAR

Dado el daño irreparable que se produce en un paciente con retinocoroiditis activa, ya sea se sospeche de origen toxoplasmósico o demostrada por el método de Desmonts (1966), ésta debe ser tratada con sulfadiazina y pirimetamina (tabla 4). También si la retinocoroiditis parece ser causada por otra etiología, debe ser tratada si ello es factible. Aun cuando se presente repentinamente una pequeña lesión que probablemente se debe a la ruptura de un quiste y que, como ya vimos, parece que se controla por sí misma, la mejor manera de proceder es administrar el tratamiento ya que no se puede establecer la etiología en un paciente determinado. El tratamiento restringirá la multiplicación del *Toxoplasma* y evitará la formación de nuevos quistes a partir de los trofozoitos que pueden haber entrado en otras células. En los pacientes con deficiencia inmunitaria el tratamiento está dirigido a prevenir el desarrollo de lesiones crónicas progresivas al impedir toda proliferación del *Toxoplasma*.

Se ha dudado algunas veces de la efectividad de la quimioterapia en la toxoplasmosis ocular, dado el hecho de que las lesiones producidas simplemente por ruptura de un quiste no son afectadas por las drogas. Si se pudiera diagnosticar este tipo de lesión, en realidad la terapia no sería necesaria. Sin embargo en el estudio realizado por Perkins (1961) se demostró un efecto terapéutico significativo por parte de la pirimetamina en la presunta toxoplasmosis ocular. Los pacientes con una prueba de Sabin-Feldman positiva mostraron una respuesta del 76 al 88% al tratamiento, en cuanto que aquellos en que únicamente se usó un placebo, mostraron sólo un 50% de respuesta, la cual fue idéntica a la que se encontró en el grupo de pacientes negativos a la prueba de Sabin-Feldman tratados ya sea con la droga o con un placebo. Esto excluye ciertamente la posibilidad de que algún otro organismo sensible a la pirimetamina pudiera explicar la respuesta al tratamiento. En cambio, estos datos pueden ser interpretados para indicar una verdadera respuesta al tratamiento en un 25 a 33% de los pacientes, probablemente con el grupo de pacientes en que se presentó algún grado de proliferación del *Toxoplasma*.

Dado que el tratamiento se puede administrar sin peligro, resulta ser útil, aún cuando la respuesta al mismo sea de baja incidencia. En un estudio en colaboración (Robison y Frenklel, no publicado) se encontró que casos de retinocoroiditis crónica recidivante que habían persistido por varios meses o años, fueron controlados después de un solo tratamiento con sulfadiazina y pirimetamina. También el paciente descrito por Hoeprich (1964) tuvo actividad clínica durante 8 años, pero después del tratamiento permaneció asintomático por 5 y medio años por lo menos. El tratamiento se administra usualmente por 4 a 8 semanas y la toxicidad de las drogas se maneja como ya se indicó.

Los oftalmólogos median corticosteroides con el fin de disminuir la necrosis y la inflamación producida por el fenómeno de hipersensibilidad y para reducir a un mínimo la cicatrización subsiguiente. El paciente promedio tolera diariamente las 8 dosis usuales de sustitución ($- 8 \times 5$ mg de prednisona) por semana, siguiendo luego 4 dosis de sustitución por otras 7 semanas (Acers, 1964; Frenkel y Acers, 1965). La respuesta terapéutica parece ser satisfactoria. Sin embargo, la inmunidad del paciente disminuye con tal tratamiento y en aquellos en que la inmunidad tisular intraocular es baja, un tratamiento de esta naturaleza puede ser desastroso si se encuentran toxoplasmas libres (taquizoitos) en la retina. Es por ello muy recomendable acompañar el tratamiento de corticosteroides de una presunta toxoplasmosis con tratamiento específico a base de sulfadiazina y pirimetamina. Para el tratamiento se darán las dosis indicadas en la tabla 4 y se continuarán por una a dos semanas después del tratamiento con corticosteroides. Algunas veces una mujer embarazada desarrolla una retinocoroiditis, como complicación de una toxoplasmosis latente. En este caso debe evitarse la administración de corticosteroides, para no hacer necesario el empleo de una quimioterapia a base de sulfadiazina y pirimetamina, por lo menos durante el primer trimestre de embarazo. Los corticosteroides pueden aplicarse en este caso tópicamente en el ojo, con las debidas precauciones.

TRATAMIENTO DE LA TOXOPLASMOSIS EN EL PACIENTE INMUNOSUPRESO

La quimioterapia de la toxoplasmosis primaria o recidivamente no es difícil puesto que la medicación con sulfadiazina y pirimetamina actúa directamente sobre el *Toxoplasma* y no necesita la participación del huésped. El problema es determinar el tiempo que se necesita para el tratamiento. Para mantener

la infección bajo control, se depende ordinariamente de la inmunidad, ya que la combinación de drogas usadas inhibe la reproducción del parásito y no tiene acción parasiticida, por lo que la quimioterapia es necesaria durante todo el período de inmunogénesis. En personas inmunosupresas resulta difícil determinar el tiempo requerido de tratamiento.

La experiencia de Vietzke *et al.* (1968) indica que aún en pacientes con leucemia aguda se puede adquirir inmunidad contra el *Toxoplasma*. El tratamiento antitoxoplásmico puede suspenderse cuando los síntomas leucémicos han remitido y cuando el paciente no necesita más de drogas antileucémicas. Sin embargo, en un paciente de Roth y Siegel (1971) con leucemia linfoblástica aguda tratado con 24 dosis sustitutivas de prednisona, no se logró obtener inmunidad durante 4 semanas de tratamiento con sulfadiazina y pirimetamina. El paciente murió 6 semanas después de la suspensión del tratamiento con lesiones toxoplasmósicas distribuidas atípicamente. Los estudios experimentales indican que la inmunidad antitoxoplásmica no se adquiere cuando se administran grandes dosis de corticosteroides (Frenkel y Lunde, 1966). Algunas observaciones con un parásito semejante sugieren que la ciclofosfamida, el suero antilinfocítico y, en menor grado, la aminopterina y el clorambucil inhiben igualmente la adquisición de inmunidad (Wilson y Frenkel, 1971). Por esta razón se debe manejar el proceso mórbido básico sin el empleo de corticosteroides o de otros depresores, por el lapso durante el cual se puede adquirir la inmunidad antitoxoplásmica. Cuando estas drogas se usan, se recomienda el empleo de sulfadiazina y pirimetamina por lo menos durante la terapia con corticosteroides y ciclofosfamida, ya que se han observado recidivas durante la infección experimental. El esquema propuesto en la tabla 4 puede ser usado en los pacientes. Sin embargo el tratamiento prolongado necesariamente aumenta el peligro de la toxicidad de las drogas, haciéndose indispensable en estos pacientes un control riguroso de plaquetas y leucocitos. El tratamiento debe iniciarse tan pronto se hayan tomado las muestras para los exámenes de diagnóstico y no perder tiempo puesto que las lesiones en el cerebro, y los ojos pueden progresar muy rápidamente.

PREVENCIÓN

Conocido el hecho de que el gato doméstico elimina con sus heces enormes cantidades de formas de resistencia (ooquistes) de *Toxoplasma gondii* (Dubey y Frenkel, 1972), se deduce la importancia que tiene la tierra, contaminada con tales formas, en la diseminación de la infección, especialmente las tierras alrededor o cercanas a las viviendas (Fig. 4). Dado que en nuestro medio existe una gran cantidad de gatos callejeros, especialmente en las zonas urbanas, es de suponer una alta contaminación de la tierra de los patios, jardines, sembradíos, etc. (Ruiz *et al.*, 1973). Esta circunstancia hace a éstos fuentes potenciales de la infección, por lo que recomendamos evitar el contacto con ellos, especialmente cuando se trata de mujeres embarazadas o antes ya del embarazo. Si ellas cuidan del patio o del jardín de la casa, deben usar guantes de hule y lavarse las manos cuidadosamente antes de comer o llevarse los dedos a la boca. Especial cuidado hay que tener con los gatos propios que viven tanto dentro como fuera de la casa y los cuales pueden inevitablemente comer carne cruda o cazar roedores, pájaros u otros animales y que a veces defecan en el piso, sobre todo si éste es de mosaico, terrazo, terracín u hormigón. En este caso las heces se deben recoger inmediatamente antes que los ooquistes maduren y eliminarlas en el inodoro. Por otra parte el sitio donde el gato defecó debe ser esterilizado con agua hirviendo. La desecación de las heces a temperatura ambiente no protege de la infección, ya que los ooquistes mueren en un lapso de 2 a 4 semanas depen-

diendo de la humedad relativa. No se conoce desinfectante efectivo contra los ooquistes (Frenkel y Dubey, 1972).

Aquellas personas que adquieren un gato como mascota y que va a vivir exclusivamente dentro de la casa, deben alimentarlo únicamente con comida cocinada, especialmente la carne, o usar alimento enlatado o alimento concentrado seco. Debe evitarse que defeque en el piso y enseñarlo a defecar en un recipiente apropiado. Una mujer embarazada debe encargar a otra persona la limpieza de dicho recipiente o si no, usar guantes descartables cuando lo hace. El recipiente debe vaciarse todos los días en el inodoro, antes que los ooquistes esporulen y se vuelvan infecciosos, o las heces pueden ser incineradas. Luego el recipiente debe esterilizarse con agua hirviendo. Esto se aplica desde luego en aquellos casos en que a los gatos no se les pueda controlar rigurosamente su alimentación y defecan dentro de la casa.

El manejo y la ingestión de carne cruda conlleva un cierto riesgo. Cocinar la carne a una temperatura no menor de 70° C previene la toxoplasmosis como sucede con la salmonelosis y la triquinosis.

Aunque la frecuencia de infección en bovinos, cerdos y ovejas no ha sido investigada en Centro América, a no ser en Costa Rica donde los cerdos parecen tener una prevalencia alta de *Toxoplasma* (Ruiz, 1966), una mujer embarazada debe evitar el contacto con las carnes y no comer carne cruda. El lavarse las manos con agua y jabón es efectivo contra la contaminación cutánea. El congelar la carne no ofrece una protección segura contra la toxoplasmosis.

BIBLIOGRAFIA

- ACERS, T. E.
Toxoplasmic retinochoroiditis: A double blind therapeutic study. *Arch. Ophthalm.*, 71:58-62. 1964.
- ALFORD, C. A. JR., J. W. FOFT, W. J. BLANKENSHIP, G. CASSADY & J. W. BENTON JR.
Subclinical central nervous system disease of neonates: A prospective study of infants born with increased levels of IgM. *J. Pediat.*, 75:1167-1178. 1969.
- ARIAS-STELLA, JAVIER.
Comunicación personal a J. K. Frenkel. 1965.
- ARRIBADA, A., E. THIERMANN, J. NIEDMANN & E. ESCOBAR.
Contribución al problema del diagnóstico de las miocardiopatías por *Toxoplasma gondii*. *Bol. Chil. Parasitol.*, 25:22-32. 1970.
- BECKETT, R. S. & F. J. FLYNN.
Toxoplasmosis; report of two cases with a classification and a demonstration of the organisms in the human placenta. *N. Engl. J. Med.*, 249:345-350. 1953.
- BENIRSCHKE, K. & R. RICHART.
Spontaneous acute toxoplasmosis in a marmoset monkey. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 9:269-273. 1960.
- BENIRSCHKE, K. & R. J. LOW.
Acute toxoplasmosis. *Comp. Path. Bull.*, 2:3-4. 1970.
- BOBOWSKI, S. J. & W. G. REED.
Toxoplasmosis in an adult, presenting as a space occupying cerebral lesion. *Arch. Path.*, 65:460-464. 1968.
- CAMPINCHI, R., J. P. FAURE, E. BLOCH-MICHE & J. HAUT.
L'Uvéite Phénomènes Immunologiques et allergiques. France: Masson. 1970.
- CARVER, R. K. & M. GOLDMAN.
Staining *Toxoplasma gondii* with fluorescein labelled antibody. *Amer. J. Clin. Path.*, 32:159-164. 1959.
- CHEEVER, A. W., M. P. VALSAMIS & A. S. RABSON.
Necrotizing toxoplasmic encephalitis and herpetic pneumonia complicating treated Hodgkin's disease. *New Engl. J. Med.*, 272:26-29. 1965.
- COUVREUR, J.
Prospective study of acquired Toxoplasmosis in pregnant woman with special reference to the outcome of the foetus. Pp. 119-135 en: Toxoplasmosis. D. Hentsch, edit, Bern-Stuttgart-Wien: Huber-Verlag. 1971.
- CRAWFORD, J. B.
Toxoplasma retinochoroiditis. *Arch. Ophthalm.* 76:829-832. 1966.
- DESMONTS, G.
Sur la technique de l'épreuve de lyse des toxoplasmes. *Sem. Hop. Paris*, 31:1-6. 1955.

- DESMONTS, G.
Diagnostic serologique de la toxoplasmose. *Path. et Biol.*, 8:109-125. 1960.
- DESMONTS, G.
Definitive serologic diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Arch. Ophthalm.*, 76:839-851. 1966.
- DESMONTS, G.
Nosologie de la toxoplasmose. *Cab. Coll. Méd. Hop. Paris*, 10:475-490. 1969.
- DESMONTS, G.
Congenital toxoplasmosis: problems in early diagnosis. Pp. 137-149 en *Toxoplasmosis*. D. Hentsch, Edit. Bern-Stuttgart-Vienna: Huber Verlag. 1971.
- DESMONTS, G. & J. COUVREUR.
L'expression clinique de l'infection chez le nouveau-né. 3. Toxoplasmose congenitale. *21 Congress de Pediatres de Langue Francaise, Rapports*, 3:453-488. 1967.
- DESMONTS, G., J. COUVREUR, F. ALISON, J. BAUDELLOT, J. GERBEAUX & M. LELONG.
Etude épidémiologique sur la toxoplasmose: de l'influence de la cuisson des viandes de boucherie sur la fréquence de l'infection humaine. *Rev. franc. Etud. clin. biol.*, 10:952-958. 1965.
- DRISCOLL, S. G.
Fetal infections in man. En: *Comparative aspects of reproductive failure*. K. Benirschke, Ed. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag. p. 279-295. 1967.
- DUBEY, J. P. & J. K. FRENKEL.
Cyst-Induced toxoplasmosis in cats. *J. Protozool.* 19:155-177. 1972.
- DUBEY, J. P., N. L. MILLER & J. K. FRENKEL.
Characterization of the new fecal form of *Toxoplasma gondii*. *J. Parasit.*, 56:447-456. 1970a.
- DUBEY, J. P., N. L. MILLER & J. K. FRENKEL.
The *Toxoplasma gondii* oocyst from cat feces. *J. Exp. Med.*, 132:636-662. 1970b.
- DURGE, N. G., M. U. BAQAI & R. WARD.
Myocardial toxoplasmosis. *Lancet* 1967 II, 155. 1967.
- EICHENWALD, H. F.
A study of congenital toxoplasmosis. En: *Human toxoplasmosis*. Copenhagen: Munksgaard. 1960.
- ENGELBRECHT, E. & A. FRANCESCHETTI.
Isolement de *Toxoplasma gondii* dans un cas de chorioretinite sero-négative. *Path. et Microbiol. (Basel)*, 26:731-736. 1963.
- EYLES, D. E.
Chemotherapy of toxoplasmosis. In: *Experimental chemotherapy*, vol. 1. New York: Academic Press. 1963.
- EYLES, D. R. & N. COLEMAN.
Synergistic effect to sulfadiazine and daraprim against experimental toxoplasmosis in the mouse. *Antibiot. and Chemother.*, 3:483-490. 1953.
- FLAMENT-DURAND, J., C. COERS, C. WAELEBROECK, J. VAN GEERTRUYDEN & CH. TOUSSAINT.
Encephalite et myosite a toxoplasmes au cours d'un traitement immuno-depresseur. *Acta clin. belg.*, 22:44-54. 1967.

- FRENKEL, J. K.
Dermal hypersensitivity to toxoplasma antigens (Toxoplasmins). *Proc. Soc. exper. Biol. (N. Y.)*, 68:634-639. 1948.
- FRENKEL, J. K.
Uveitis and toxoplasmin sensitivity. *Amer. J. Ophthalm.*, 32, p. II, 127-135. 1949.
- FRENKEL, J. K.
Chorioretinitis associated with positive tests for toxoplasmosis. *Acta Conc. Ophthalm.*, 17:1965-1976. 1954.
- FRENKEL, J. K.
Ocular lesions in hamster with chronic toxoplasma and Besnoitia infections. *Amer. J. Ophthalm.*, 39:203-225. 1955.
- FRENKEL, J. K.
Pathogenesis of toxoplasmosis and of infections with organisms resembling toxoplasmas. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 64:215-251. 1956b.
- FRENKEL, J. K.
Effects of cortisone, total body irradiation, and nitrogen mustard on chronic latent toxoplasmosis. *Amer. J. Pathol.*, 33:618-619. 1957.
- FRENKEL, J. K.
Evaluation of infection-enhancing activity of modified corticoids. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 103:552-555. 1960.
- FRENKEL, J. K.
Pathogenesis of toxoplasmosis with a consideration of cyst rupture in Besnoitia infection. *Surv. Ophthalm.*, 6:799-825. 1961.
- FRENKEL, J. K.
Adoptive immunity to intracellular infection. *J. Immunol.* 98:1309-1319. 1967b.
- FRENKEL, J. K.
Models for infectious diseases. *Fed. Proc.*, 28:179-190. 1969.
- FRENKEL, J. K.
Avances en Toxoplasmosis. *Rev. Latinoamer. de Patología*, 10:5-12. 1971a.
- FRENKEL, J. K.
Toxoplasmosis. Mechanisms of infection, laboratory diagnosis and management. *Curr. Top. Path.*, 54:28-75. 1971b.
- FRENKEL, J. K.
Introduction to the pathology of inflammatory diseases of the central nervous system. The questions of localization ("neurotropism"). En *Pathology of the Nervous System*, Vol. 3, J. Minckler (ed.). New York, McGraw Hill, p. 2241-2244. 1972a.
- FRENKEL, J. K.
Toxoplasmosis. En: *Pathology of the Nervous System*, Vol. 3, J. Minckler (ed.). New York, McGraw Hill, p. 2521-2538. 1972b.
- FRENKEL, J. K. & A. C. ACERS.
Toxoplasmic retinochoroiditis (letter to the editor). *Arch. Ophthalm.*, 73:304-307. 1965.

- FRENKEL, J. K. & H. J. GRADY & S. K. PENDLETON.
Effects of hormones on adrenocortical secretion of golden hamster. *Lab. Invest.*, 14:142-156. 1965.
- FRENKEL, J. K. & J. P. DUBEY.
Toxoplasmosis and its prevention in cats and man. *J. Inf. Dis.*, 126:664-673. 1972.
- FRENKEL, J. K. & S. FRIEDLANDER.
Toxoplasmosis: Pathology of neonatal disease, pathogenesis, diagnosis and treatment. *PHS Publ. N° 141*. Washington D. C.: Superintendent of Documents. 1951.
- FRENKEL, J. K. & M. A. HAVENHILL II.
The corticoid sensitivity of golden hamsters, rats and mice. Effects of dose, time and route of administrations. *Lab. Invest.*, 12:1204-1220. 1963.
- FRENKEL, J. K. & G. H. HITCHINGS.
Relative reversal by vitamins (p-aminobenzoic, folic, and folinic acids) of the effects of sulfadiazine and pyrimethamine on *Toxoplasma* of mouse and man. *Antibiot. and Chemother.*, 7:630-638. 1957.
- FRENKEL, J. K. & L. JACOBS.
Ocular toxoplasmosis. *Arch. Ophthal.*, 59:260-279. 1958.
- FRENKEL, J. K. & M. N. LUNDE.
Effects of corticosteroids on antibody and immunity in *Besnoitia* infection of hamsters. *J. infect. Dis.*, 116:414-424. 1966.
- FRENKEL, J. K. & H. R. WILSON.
Effects of radiation on specific cellular immunities: *Besnoitiosis* and Herpesvirus infection of hamsters. *J. Infect. Dis.* 125:216-230. 1972.
- FRENKEL, J. K., R. W. WEBER & M. N. LUNDE.
Acute toxoplasmosis. Effective treatment with pyrimethamine, sulfadiazine, leucovorin calcium and yeast. *J. Amer. med. Ass.* 173:1471-1476. 1960.
- FRENKEL, J. K., J. P. DUBEY & N. L. MILLER.
Toxoplasma gondii in cats: Fecal stages identified as coccidian oocysts. *Science*, 167:893-896. 1970.
- GARCÍA, A. P. G.
Congenital toxoplasmosis in two successive sibs. *Arch. Dis. Childb.* 43:705-710. 1968.
- GIBSON, C. L. & N. COLEMAN.
The prevalence of toxoplasma antibodies in Guatemala and Costa Rica. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 7:334-338. 1958.
- GLASSER, L. & B. G. DELTA.
Congenital toxoplasmosis with placental infection in monozygotic twins. *Pediatrics*, 35:276-283. 1965.
- GOLDMAN, M.
Staining *Toxoplasma* by fluorescein labelled antibody. I. The reaction on smears of peritoneal exudate. *J. Exp. Med.* 105:549-556. 1957a.
- GOLDMAN, M.
Staining *Toxoplasma* by fluorescein labelled antibody. II. A new serological test for antibodies to *Toxoplasma* based upon inhibition to specific staining. *J. Exp. Med.* 105:557-573. 1957 b.

- GUMARAES, F. N.
Toxoplasmose humana. Meningoencefalomielite toxoplasmica: Ocorrência em adulto e em recém-nascido. *Mem. Inst. Osw. Cruz.* 38:257-320. 1943.
- HALLING, L. W.
Problems in establishing diagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. *Amer. J. clin. Path.*, 47:370. 1967.
- HARBOE, A. & S. ERICKSEN.
Toxoplasmosis in chickens. 3. Attempts to provoke a systemic disease in chickens by infection with a chicken strain and a human strain of toxoplasma. *Acta path. microbiol. scand.*, 35:495-502. 1954.
- HARTLEY, W. J.
Some investigations into the epidemiology of ovine toxoplasmosis. *N. Z. vet. J.* 14:106-117. 1966.
- HARTLEY, W. J. & G. MOYLE.
Observations on an outbreak of ovine congenital toxoplasmosis. *Aust. vet. J.* 44:105-107. 1968.
- HEMSATH, F. A. & H. PINKERTON.
Disseminated cytomegalic inclusion disease and disseminated toxoplasmosis in an adult with myeloid metaplasia. *Amer. J. clin. Path.* 26:36-41. 1956.
- HOEPRICH, P. D.
Toxoplasmosis. Clinical notes. *Med. Sci.* 15:89-94. 1964.
- HOGAN, M. J., P. A. ZWIGART & A. LEWIS.
Recovery of toxoplasma from a human eye. *Arch. Ophthalm.* 60:548-554. 1958.
- HOOPER, A. D.
Acquired toxoplasmosis. *Arch. Path.* 64:1-9. 1957.
- JACOBS, L.
Propagation, morphology and biology of toxoplasma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 64:154-179. 1956.
- JACOBS, L.
Toxoplasma and toxoplasmosis. *Advanc. Parasitol.* 5:1-45. 1967.
- JACOBS, L. & M. N. LUNDE.
A haemagglutination test for toxoplasmosis. *J. Parasitol.* 43:308-314. 1957.
- JACOBS, L., M. K. COOK & H. C. WILDER.
Serologic data on adults with histologically diagnosed toxoplasmic chorioretinitis. *Trans. Amer. Acad. Ophthalm. Otolaryng.* 58:193-200. 1954.
- JACOBS, L., J. R. FAIR & J. H. BICKERTON.
Adult ocular toxoplasmosis. Report of a parasitologically proved case. *Arch. Ophthalm.* 52:63-71. 1954.
- JANSSEN, P., G. PIEKARSKI & W. KORTE.
Zum Problem des Abortes bei latenter Toxoplasma-Infektion der Frau. *Klin. Wschr.* 48:25-30. 1970.
- JAWETZ, E.
Tonic or treatment? *Arch. intern. Med.* 110:141-143. 1962.

- JEWELL, M. L., J. K. FRENKEL, V. REED & A. RUIZ.
Development of *Toxoplasma* oocysts in neotropical Felidae. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 21:512-517. 1972.
- JOSEPH, R., G. DESMONTS, J. C. JOB & J. COUVREUR.
Abdominal lymphadenopathy as first localization of acquired toxoplasmosis. En: *Human toxoplasmosis*. J. Ch. Siim, Ed. Munksgaard, Copenhagen: p. 120-123. 1960.
- KASS, T. H., S. B. ANDRUS, R. D. ADAMS, F. C. TURNER & H. A. FELDMAN.
Toxoplasmosis in the human adult. *Arch. intern. Med.* 89:759-782. 1952.
- KAUFMAN, H. E.
Uveitis accompanied by a positive toxoplasma dye test. *Arch. Ophthalmol.* 63:767-773. 1960.
- KAUFMAN, H. E. & L. A. CALDWELL.
Pharmacological studies of pyrimethamine (Daraprim) in man. *Arch. Ophthalmol.* 61:885-890. 1959.
- KIMBALL, A. C., B. H. KEAN & A. KELLNER.
The risk of transmitting toxoplasmosis by blood transfusion. *Transfusion* (Philad.), 5:447-451. 1965.
- KIMBALL, A., B. H. KEAN & F. FUCHS.
Congenital toxoplasmosis: A prospective study of 4048 obstetric patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 11: 211-218. 1971a.
- KIMBALL, A., B. H. KEAN & F. FUCHS.
The role of toxoplasmosis in abortion. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 111:219-226. 1971b.
- KOEZE, T. H. & G. H. KLINGON.
Acquired toxoplasmosis. *Arch. Neurol.* 11:191-197. 1964.
- KRAHE, M.
Untersuchungen über teratogene Wirkung von Medikamenten zur Behandlung der Toxoplasmose während der Schwangerschaft. *Arch. Gynäk.* 202:104-109. 1965.
- KRAUBIG, H.
Präventive Behandlung der konnatalen Toxoplasmose. En: H. Kirchhoff & H. Kräubig, Ed. Georg Thieme, Stuttgart: p. 104-122. 1966.
- LAINSON, R.
Toxoplasmosis in England. I. The rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) as a host of *Toxoplasma gondii*. II. Variation factors in the pathogenesis of toxoplasma infections: the sudden increase in virulence of a strain after passage in multimammate rats and canaries. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 49:384-416. 1955.
- LANGER, H.
Repeated congenital infection with *Toxoplasma gondii*. *Obstet. Gynecol.* 21:318-329. 1963.
- LANGER, H.
Die Bedeutung der latenten mütterlichen Toxoplasma-Infektion für die Gestation. En: *Toxoplasmose*, H. Kirchhoff & H. Kräubig (ed.). George Thieme, Stuttgart, p. 123-138. 1966.

- LEWIS, W. P. & E. K. MARKELL.
Acquisition of immunity to toxoplasmosis by the newborn rat. *Exp. Parasit.* 7:463-467. 1958.
- LUDLAM, G. B. & C. P. BEATTIE.
Pulmonary toxoplasmosis. *Lancet* II, 1136-1138. 1963.
- MANSHOT, W. A. & C. B. F. DAAMEN.
Connatal ocular toxoplasmosis. *Arch. Ophthalm.* 74:48-54. 1965.
- McKISSICK, G. E., H. L. RATCLIFFE & A. KOESTNER.
Enzootic toxoplasmosis in caged squirrel monkeys *Saimiri sciureus*. *Path. Vet.* 5:538-560. 1968.
- McMASTER, P. R. B., K. G. POWERS, J. F. FINERTY & M. N. LUNDE.
The effect of two chlorinated Lincomycin analogues against acute toxoplasmosis in mice. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 22:14-17. 1973.
- MILLER, M. J., W. J. ARONSON & J. S. REMINGTON.
Late parasitemia in asymptomatic acquired toxoplasmosis. *Ann. intern. Med.* 71:139-145. 1969.
- MILLER, N. L., J. K. FRENKEL & J. P. DUBEY.
Oral infections with *Toxoplasma* cysts and oocysts in felines, other mammals, and in birds. *J. Parasitol.*, 58:928-937. 1972.
- NEGhme, A., E. THIERMANN, F. PINO, R. CHRISTEN & M. AGOSIN.
Toxoplasmosis humana en Chile. *Bol. inform. parasit. Chile.* 7:6-8. 1952.
- NELSON, M. M.
Mammalian fetal development and antimetabolites. In: *Antimetabolites and cancer*. Washington D. C.: American Assoc. for the Advancement of Science. 1955.
- NEU, H. C.
Toxoplasmosis transmitted at autopsy. *Amer. med. Ass.* 202:844-845. 1967.
- NEUMANN, C. G., G. HILTON & A. BERREDA.
Acquired toxoplasmosis in a child. *Amer. J. Dis. Child.* 100:117-120. 1960.
- NICOLAU, C. & A. RAVELO.
La réaction de fixation du complément dans le serum et dans extraits d'organes d'animaux atteints de toxoplasmose expérimentale. *Bull. Soc. Path. exot.* 66:855-859. 1937.
- NICOLLE, M. M. C. & L. MANCEAUX.
Sur un protozoaire nouveau du gondi (*Toxoplasma* n. g.) *Arch. Ints. Pasteur Tunis*, 2:97-103. 1909.
- PANGALOS, G. E., M. PAVLATOS & P. MERCIER.
The Sabin-Feldman dye-test. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 50:583-586. 1956.
- PERKINS, E. S.
Uveitis and toxoplasmosis. London: J. A. Churchill Ltd. 1961.
- PINKERTON, H. & D. WEINMAN.
Toxoplasma infection in man. *Arch. Path.* 30:374-392. 1940.

- PINKERTON, H. & R. G. HENDERSON.
Ault toxoplasmosis. A previously unrecognized disease entity simulating the typhus-spotted fever group. *J. Amer. med. Ass.* 116:807-814. 1941.
- PRICK, J. J. G. & J. A. M. PRICK-HOEFNAGEL.
Stude clinique et anatomo-pathologique de la toxoplasmose chez l'homme. *Folia psychiat. neerl.* 53:352-386. 1950.
- REMINGTON, J. S.
The relationship of toxoplasmosis and the clinical syndrome of infectious mononucleosis. *Proc. Internat. Infect. Mono. Symp. Washington D. C.*: Am. College Health Association. 1967.
- REMINGTON, J. S.
The present status of the IgM fluorescent antibody technique in the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J. Pediat.*, 75:1116-1124. 1969
- REMINGTON, J. S. & E. N. CAVANAUGH.
Isolation of the encysted form of *Toxoplasma gondii* from human skeletal muscle and brain. *New Engl. J. Med.* 273:1308-1310. 1965.
- REMINGTON, J. S. & T. C. MERIGAN.
Protection of cells infected with and intracellular protozoan (*Toxoplasma gondii*). *Science*, 161:804-806. 1968.
- REMINGTON, J. S., M. L. MELTON & L. JACOBS.
Chronic toxoplasma infection in the uterus. *J. Lab. clin. Med.* 56:879-883. 1960.
- REMINGTON, J. S., M. L. MELTON & L. JACOBS.
Induced and spontaneous recurrent parasitemia in chronic infections with avirulent strains of *Toxoplasma gondii*. *J. Immunol.* 87:578-581. 1961.
- REMINGTON, J. S., J. W. NEWELL & E. CAVANAUGH.
Spontaneous abortion and chronic toxoplasmosis. *Obstet. and Gynec.* 24:25-31. 1964.
- REMINGTON, J. S., B. EFRON, E. CAVANAUGH, H. J. SIMON & A. TREJOS.
Studies on toxoplasmosis in El Salvador. Prevalence and incidence of toxoplasmosis as measured by the Sabin-Feldman dye test. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 64:252-267. 1970.
- REMKY, H.
Okulare Toxoplasmosemanifestationen. En: *Toxoplasmose*. H. Kirchhoff & H. Kräubig, Ed. Stuttgart: Georg Thieme. p. 173-191. 1966.
- REYNOLDS, E. S., K. W. WALLS & R. I. PFEIFFER.
Generalized toxoplasmosis following renal transplantation. *Arch. intern. Med.* 118:401-405. 1966.
- RILEY, V.
Adaptation of orbital bleeding technic to rapid serial blood studies. *Proc. Soc. exp. Biol.* (N. Y.), 104:751-754. 1960.
- ROBERTSON, J. S.
Chronic toxoplasmosis with negative dye test? *Postgrad. med. J.* 42:61-64. 1966.
- ROEVER-BONNET, H. DE H. C. HILLENBRINK.
The diagnosis of toxoplasmosis. *Trop. geogr. Med.* 18:38-47. 1966.

- ROTH, J. A., S. SIEGEL, A. S. LEVINE & C. W. BERARD.
Fatal recurrent toxoplasmosis in a patient initially infected via a leucocyte transfusion. *Am. J. Clin. Pathol.* 56:601-605. 1971.
- RUIZ, A.
Insolation of *Toxoplasma gondii* from swine in Costa Rica. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 60:429-431. 1966.
- RUIZ, A. & M. CHINCHILLA.
Anticuerpos hemaglutinantes contra *Toxoplasma gondii* en estudiantes universitarios (no publicado). 1972.
- RUIZ, A., M. FLORES & E. KOTCHER.
The prevalence of *Toxoplasma* antibodies in Costa Rica postpartum women and their neonates. *Am. J. Obst. Gynec., St. Louis.* 95:817-819. 1966.
- RUIZ, A., J. K. FRENKEL & L. CERDAS.
Isolation of *Toxoplasma* from soil. *J. Parasitol.* 59:204-206. 1973.
- RUSKIN, J. & J. S. REMINGTON.
Immunity and intracellular infection: Resistance to bacteria in mice infected with a protozoan. *Science*, 160:72-74. 1968.
- RUSKIN, J., J. MCINTOSH & J. S. REMINGTON.
Studies on the mechanisms of resistance to phylogenetically diverse intracellular organisms. *J. Immunol.* 103:252-259. 1969.
- SABIN, A. B.
Toxoplasmic encephalitis in children. *J. Amer. med. Ass.* 116:801-807. 1941.
- SABIN, A. B.
Toxoplasmosis, a recently reconized disease of human beings. *Advances Pediat.* 1:1-60. 1942.
- SABIN, A. B. & H. A. FELDMAN.
Dyes as microchemichal indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoon parasite (toxoplasma). *Science.* 108:660-663. 1948.
- SAXEN, E. & L. SAXEN.
The histological diagnosis of glandular toxoplasmosis. *Lab. Invest.* 8:386-394. 1959.
- SEXTON, R. C., D. E. EYLES & R. E. DILLMAN.
Adult toxoplasmosis. *Amer. J. Med.* 14:366-377. 1953.
- SIEGEL, S. E., M. N. LUNDE, A. H. GERLDERMAN, R. H. HALTERMAN, J. A. BROWN, A. S. LEVINE & R. G. GRAW.
Transmission or Toxoplasmosis by Leucocyte Transfusion. *Blood.* 37:388-394. 1971.
- SPLENDRE, A.
Sur un nouveau protozoaire parasite du lapin. *Bull. Soc. Path. Exot.* 2:462-465. 1909.
- STANSFELD, A. G.
The histological diagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. *J. clin. Path.* 14:565-573. 1961.

STANTON, M. F. & H. PINKERTON.

Benign acquired toxoplasmosis with subsequent pregnancy. *Amer. J. Clin. Path.* 23:1199-1207. 1953.

SUGGS, M. T., K. W. WALLS & I. G. KAGAN.

Comparative antigenic study of *Besnoitia jellisoni*, *B. panamensis* and five *Toxoplasma gondii* isolates. *J. Immunol.* 101:166-175. 1968.

SUMMERS, W. A.

The chemotherapeutic efficacy of 2,4-diamino-5-p-chlorophenyl-1-6-ethyl-pyrimidine (Daraprim) in experimental toxoplasmosis. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 2:1037-1044. 1953.

TAKUMI, K., I. TAKEBAYASHI, H. TAKEUCHI, H. IKEDA & N. TOSHIOKA.

The use lyophilized parasites in indirect fluorescent antibody technique for detection of toxoplasma antibody. *Jap. J. Microbiol.* 10:189-191. 1966.

TENHUNEN, A.

Glandular toxoplasmosis. *Acta path. microbiol. scand., Suppl.* 172:9-72. 1964.

THALHAMMER, O.

Die angeborene Toxoplasmose. En: *Toxoplasmose*. H. Kirchhoff & H. Kräubig Ed. Stuttgart: George Thieme. P. 151-173. 1966.

THEOLOGIDES, A. & B. J. KENNEDY.

Clinical manifestations of toxoplasmosis in the adult. *Arch. intern. Med.* 117:536-540. 1966.

THEOLOGIDES, A., K. OSTERBERG & B. J. KENNEDY.

Cerebral toxoplasmosis in multiple myeloma. *Ann. intern. Med.* 64:1071-1074. 1966.

VIETZKE, W. M., A. H. GELDERMAN, P. M. GRIMLEY & M. P. VALSAMIS.

Toxoplasmosis complicating malignancy. *Cancer.* 21:816-827. 1968.

VISCHER, T. L., C. BERHEIM & E. ENGELBRECHT.

Two cases of hepatitis due to *Toxoplasma gondii*. *Lancet II.* 919-920. 1967.

VOGEL, C. L. & M. N. LUNDE.

Toxoplasma serology in patients with malignant disease of the reticuloendothelial system. *Cancer (Philad.)*. 23:614-618. 1969.

WALLACE, G. D.

Experimental transmission of *Toxoplasma gondii* by filth flies. *Am. J. trop. Med. Hyg.* 20:411-413. 1971.

WALLACE, G. D.

Experimental transmission of *Toxoplasma gondii* by cockroaches. *J. Inf. Dis.* 126:545-547. 1972.

WALTON, B. C., B. M. BENCHHOFF & W. H. BROOKS.

Comparison of the indirect fluorescent antibody test and methylene blue dye test for detection of antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 15:149-152. 1966.

WELLER, T. H.

The cytomegaloviruses. *N. E. J. Med.* 285:203-214, 267-274. 1971.

WILDER, H. C.

Toxoplasmic chorioretinitis in adults. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 2:417-419. 1952.

WILSON, H. R. & J. K. FRENKEL.

Immunosuppressive agents in intracellular infection: besnoitiosis in hamsters. *Infect. & Immunol.* 3:756-761. 1971.

WOLF, A. & D. COWEN.

Granulomatous encephalomyelitis due to an encephalitozoon (encephalitozoic encephalomyelitis). A new protozoan disease of man. *Bull. Neur. Inst. N. Y.* 6:306-371. 1937.

WOLF, A., D. COWEN & H. B. PAIGE.

Human toxoplasmosis: occurrence in infants as an encephalomyelitis. Verification by transmission to animals. *Science.* 89:226-227, 1939.

ZIMMERMAN, L. E.

Ocular pathology of toxoplasmosis. *Surv. Ophthalm.* 6:832-838. 1961.

ZSCHEILE, F. P.

Recurrent toxoplasmic retinitis with weakly positive methylene blue dye test. *Arch. Ophthalm.* 71:645-652. 1964.

Miositis Toxoplásmica Aguda en un Adulto

DRES: RODOLFO CÉSPEDES FONSECA *
FLORA MÜLLNER *
JUAN JOSÉ SEGURA *
PEDRO J. RUIZ *
MARIO INGIANNA **
RAFAEL A. ACUÑA **

INTRODUCCION:

Después de haber estudiado más de 20 casos de autopsia en pacientes con toxoplasmosis, la mayoría de ellos niños con lesiones en territorio respiratorio, cardiovascular, encefálico, oftálmico, hepatoesplénico, endócrino y renal, y de haber visto cientos de casos con toxoplasmosis en abortos y placentas de término, nos parece de interés dar a conocer el primer caso de esta parasitosis con localización severa en el tejido muscular estriado, tratándose de un adulto que al parecer hace la infección por primera vez.

CASO CLINICO:

Se trata de un paciente masculino de 28 años, obrero agrícola de las plantaciones bananeras, que enfermó súbitamente con un estado infeccioso, padeciendo temperaturas de 40° a 41° C., precedidas de escalofríos y seguidas de sudoración; los accesos febriles se repetían cada 24 horas y se acompañaban de mialgias severas en piernas y brazos, tan intensas que le obligaron a abandonar el trabajo; simultáneamente aparecía cianosis de las extremidades.

Al examen físico de ingreso en el hospital el 27 de julio de 1971, la temperatura era de 39,5° C con pulso de 100 por minuto, presión arterial de 120/80, respiración 20X' y peso de 120 libras; campesino musculoso asténico, adinámico, febricitante con conjuntivas y escleras rojas; el fondo de ojo mostró venas ingurgitadas y depósito de pigmento con un halo central en el borde nasal de la papila derecha; orofaringe roja con labios y mucosas secas; faltan algunas piezas dentales. Adenopatías importantes en axilas, sin adherencia a los planos profundos, fácilmente movibles; no hay ganglios cervicales ni supraclaviculares; (7) abdomen blando depresible, con hígado 2 cms. bajo el reborde costal no doloroso; bazo grado 1 de consistencia normal; tacto rectal normal. Examen neurológico: Se palpa nervio cubital en el brazo derecho; reflejos patelar y aquiliano casi abolidos, con esbozo de clonus aquileo; los reflejos abdominales y cremasterianos están ligeramente aumentados. Pulmones y corazón sin datos patológicos.

* Servicio de Anatomía Patológica. Hospital San Juan de Dios.

** Sección de Medicina. Hospital San Juan de Dios.

En laboratorio y gabinete, fueron normales o negativos los siguientes exámenes: Frotis y gota gruesa por plasmodios, en varias determinaciones; orina en varios exámenes; hemocultivo, aglutinaciones para salmonela, paratífico A y B, brucela y proteus 0 X-19, nitrógeno ureico, creatinina, glicemia, urocultivo, esputo por bacilos ácido resistentes, transaminasa glutámico oxalacética y glutámico pirúvica, fosfata alcalina, tiempo de protombina, VDRL, PPD, factor reumático, bilirubinemia, líquido céfalo raquídeo, búsqueda de bacilos ácido resistentes en las fosas nasales, codos y linfa del lóbulo de la oreja; radiografía de tórax, enema opaco, serie gastroduodenal y tránsito intestinal, pielograma intravenoso y radiografía de senos paranasales; electrocardiograma, biopsia hepática y scanning hepático.

Otros exámenes: Hemoglobina 13 Grms %, Hematocrito 42 cc %, plaquetas 440.000 por mm³, leucocitos 11.900 con un basófilo, 0 eosinófilos, 0 mielocitos, 0 metamielocitos, 0 en banda, 79 segmentados, 19 linfocitos, 2 monocitos. Proteinemia 6,8 gms %, albúmina 3,3 gms %, globulina 3,5 gms %, relación A/G 0,9; dehidrogenasa láctica 1.000 U x ml; anti streptoliscina 0: 833 U.TODD x cc; eritrosedimentación 38 mms, heces con uncinarias, áscaris y tricocéfalos. Biopsia de piel, revela infiltrados linfocíticos focales en la hipodermis y también en la dermis, cerca de folículos pilosos. Biopsia de ganglio linfático axilar: N° 208.631 estructura folicular conservada, hiperplasia reticular grado 2 de los centros germinales, con presencia de abundantes macrófagos que contienen corpúsculos basófilos de 2 a 3 micras. Se hizo el diagnóstico de linfadenitis aguda hiperplásica. (Plancha I; G.H.T.). Biopsia de músculo de la pierna con diagnóstico clínico de probable dermatomiositis N° 208.972 existen focos de necrosis hialina en algunas fibras, entre ellas, hay importantes infiltrados inflamatorios que se caracterizan por una capilaritis bastante difusa y severa. (Plancha I; B y D), en algunas fibras el infiltrado, que es rico en linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, ocupa el espesor de la fibra y también el intersticio (Plancha I; E.). Muchas fibras tienen en su espesor, formaciones quísticas de 40 hasta 200 micras de diámetro mayor, que contienen en su interior abundante zoitos de *Toxoplasma gondii*. (Plancha I; A, B, y F). Generalmente en relación inmediata con los quistes, no hay focos inflamatorios y los más cercanos de éstos al quiste están a 1 o 2 fibras de distancia, considerada la fibra transversalmente. (Plancha I; B y F). Diagnóstico: Miositis subaguda activa, toxoplásmica.

Evolución: la fiebre se mantuvo entre 38° C. y 40 ° C., remitiendo a veces por cuatro a cinco días para reaparecer; así duró por 55 días; los últimos 15 días el paciente permaneció afebril. Fue tratado en los primeros días con cloroquina (aralen) y primaquina (daraprim), creyéndose que se trataba de paludismo, al no confirmarse éste, el tratamiento se suspendió; luego se indicó prostaflina (penicilina) sin resultados satisfactorios por lo que también se suspendió. Los mejores resultados se obtuvieron con hidrácida del ácido isoniicotínico a la dosis de 600 miligramos cada 24 horas, con lo que la fiebre cedió, por lo que el tratamiento se mantuvo hasta la salida del paciente del hospital, dándosele suficiente droga para llevar al domicilio. Al salir el enfermo estaba francamente mejorado.

En la clínica durante los primeros días se creyó que el cuadro era de paludismo pero luego se transformó en una fiebre de origen oscuro, prolongada y sólo se tuvo el diagnóstico etiológico al hacer la biopsia de músculo; las primeras biopsias, de piel y de ganglios linfáticos no permitieron demostrar parásitos. El esfuerzo clínico se dirigió a descartar tuberculosis, endocarditis bacteriana o algún absceso intra abdominal; también se pensó en carcinoma del

riñón de células claras y en linfoma de Hodgkin y aun se consideró la posibilidad de un carcinoma hepático. Fuera de la biopsia, sólo se hizo una toxoplasmina que resultó negativa, hecho que puede presentarse cuando la infección toxoplásmica es reciente.

Desde la salida del hospital el paciente se perdió, no habiendo sido posible localizarlo en la región bananera, pese a los esfuerzos de los médicos rurales; esto hace suponer que curó, porque de lo contrario hubiera vuelto a consultar.

COMENTARIO:

Tenemos el caso de un adulto joven, robusto o al menos no desnutrido, con un proceso de aparición súbita, caracterizado por fiebre, mialgias, adenopatías, hiperleucocitosis y esplenomegalia discreta en cuya evolución hubo una dehidrogenasa láctica de 1.000 U. Una biopsia de piel mostró actividad inflamatoria focal, discreta e inespecífica y la biopsia de ganglio linfático, una linfadenitis hiperplástica también inespecífica; al hacer estos exámenes en realidad la clínica iba buscando una colagenopatía y fue una sorpresa que en última instancia la biopsia de músculo estriado revelara una severa miositis toxoplásmica. La interpretación de la elevación discreta a mediana de la dehidrogenasa láctica, se presta a discusiones: puede ser por microtrombosis aunque en este caso no se sabría donde estuvieron, no hubo clínica de miocardiopatía y el electrocardiograma fue normal. El cuadro clínico evolucionó durante 70 días en el hospital, manteniéndose la fiebre durante los primeros 55 días, rebelde a penicilina y antipalúdicos; debe considerarse que la dosis de primaquina suministrada al ingresar el paciente fue ínfima pues se le suspendió tan pronto se constató que no se trataba de paludismo; esto probablemente explica también que el estado infeccioso continuara evolucionando por 55 días. El hecho de que la fiebre cediera después de suministrar hidrácida permitiría pensar que esta droga fue útil o que la mejoría del paciente fue sólo un hecho que coincidió con el uso de esta droga, la enfermedad más bien habría regresado espontáneamente. Lamentablemente no se realizó estudio serológico por toxoplasmosis. La biopsia practicada en músculo es categórica en cuanto a diagnóstico. Desgraciadamente no se ha podido realizar control a largo plazo del enfermo.

Se desea señalar que en estados de reacción inflamatoria importante de órganos linfáticos como amígdalas, ganglios y apéndice, aparece con frecuencia junto al estado de hiperplasia, un número importante de macrófagos que contienen corpúsculos basófilos de morfología variable y cuya dimensión está entre 2 y 3 micras, parecen tener un citoplasma claro y existe la tendencia a considerar que sólo son restos nucleares; pensamos que esta manera de actuar es simplemente cómoda para encubrir la ignorancia acerca de este fenómeno; un resto de núcleo debiera no teñirse con la hematoxilina, por ser material necrótico, y éstos se tiñen muy bien, de modo que creemos preferible intentar buscar por otros métodos y demostrar que estos así llamados restos nucleares sean en realidad formas parasitarias.

RESUMEN

Se presenta un caso de polimiositis aguda, toxoplásmica en un hombre de 28 años. El paciente tuvo fiebre "de origen desconocido" durante 70 días. En clínica se consideraron los diagnósticos de tuberculosis diseminada, absceso intra-abdominal, carcinoma oculto y colagenopatía. Una biopsia de músculo esquelético permitió encontrar los parásitos, simultáneamente las biopsias de ganglio

linfático revelaron hiperplasia reticular importante. En la evolución lo más importante fue la fiebre, mialgias generalizadas, linfadenopatías regionales y una dehidrogenasa - láctica de 1.000 U/ml. En las últimas semanas de evolución, el cuadro cedió con la administración de insoniacida, hecho que se considera una coincidencia y no que la droga haya dominado la infección toxoplásmica.

SUMARY

A case of acute toxoplasmic polymyositis in a 28 years old man is reported. The patient had fever of unknown cause during 70 days; the diagnoses of disseminated tuberculosis, abdominal abscess, occult carcinoma and collagen disease were considered. The parasite was found in a biopsy of skeletal muscle, together with diffuse, chronic inflammatory infiltration besides fever, he had severe muscle pain and enlarged axillary lymphnodes. Lactic dehydrogenase was 1.000 U/ml.

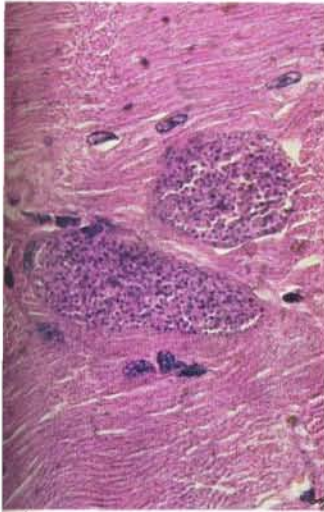
Symptoms subsided with the administration of isoniazide for suspected tuberculosis, but this is considered to have been coincidental and not due to therapy.

BIBLIOGRAFIA

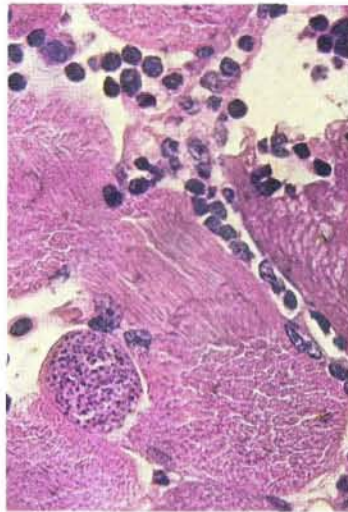
- 1.—ADAMS RAYMOND D.; DENNY BROWN D. Y PEARSON CARL M.
Toxoplasmosis. In Diseases of Muscle. II Ed., 1962. Hoeber.
- 2.—ARGUEDAS S. JORGE.
Toxoplasmosis congénita. Primeros casos clínicos comprobados serológicamente en Costa Rica. Rev. Médica de Costa Rica 19: 315 - 329, 1962.
- 3.—ATÍAS ANTONIO.
El manejo clínico de la Toxoplasmosis. Boletín Chileno de Parasitología. V. 25; 123 - 126. 1970.
- 4.—CÉSPEDES R.
Toxoplasmosis. Laboratory Medicine. The Bulletin of Pathology of the American Society of Clinical Pathologists. Vol. 10, N° 10. p. 317 y 325; Oct. 1969.
- 5.—CÉSPEDES, R Y MORERA, P.
Toxoplasmosis. Estudio clínico patológico de los dos primeros casos reportados en Costa Rica. Rev. de Biología Tropical. 3(1): 1-30; 1955.
- 6.—CÉSPEDES, R. Y MORERA, P.
Toxoplasmosis humana generalizada. Rev. de Biología Tropical 3(2): 153-202, 1955.
- 7.—FRENKEL, J. K.
Toxoplasmosis. Mechanisms of infection, Laboratory diagnosis and management. Current topics in Pathology. Vol. 54. 29-191; 1971.
- 8.—MORERA, P.; LORÍA, R. Y MÜLLNER, F.
Reporte de casos. Toxoplasmosis en un lactante con identificación del parásito en orina y líquido cefalorraquídeo. Acta Médica Costarricense 7(2): 95-103; 1964.
- 9.—NÁQUIRA, F. A.; NEGhme, A. Y THIERMANN, E.
Toxoplasmosis humana. Boletín Chileno de Parasitología 10(1): 11-15; 1955.

PLANCHA N° 1

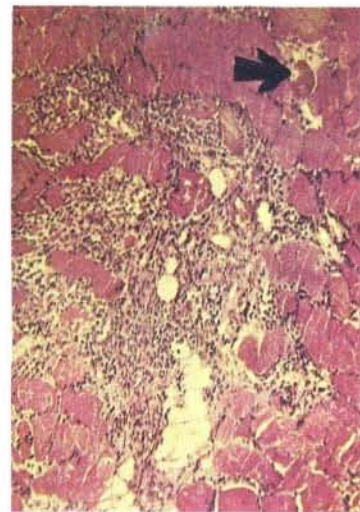
- A. Músculo. Miositis toxoplásmica: se aprecian dos quistes llenos de parásitos en el espesor de la fibra; en la inmediata vecindad del quiste no hay reacción inflamatoria.
- B. Miositis toxoplásmica: hay un quiste en posición hipolemálica; en el otro extremo de la fibra se aprecia reacción inflamatoria intersticial con presencia de linfocitos, plasmocitos, polinucleares neutrófilos y capilaritis, con proliferación endotelial.
- C. Miositis severa con necrosis hialina de algunas fibras (flecha); al centro hay varias fibras que aparecen seccionadas por el proceso inflamatorio.
- D. Foco de miositis toxoplásmica. El proceso inflamatorio se sitúa entre las fibras produciendo una severa capilaritis.
- E. Miositis toxoplásmica. Al centro hay una fibra que resulta cortada o destruida por el proceso inflamatorio, en el que puede apreciarse la intensa proliferación histiocitaria e infiltración de mononucleares. Se forma un verdadero granuloma en cuyos extremos aparecen fragmentos de la fibra muscular necrótica.
- F. Miositis toxoplásmica. Hay varias fibras musculares que aparecen hialinas y entre ellas actividad inflamatoria; puede apreciarse también la presencia de dos quistes.
- G. Toxoplasmosis, mismo paciente de la miositis. Ganglio linfático con severa hiperplasia reticular en los centros germinales, dando un aspecto claro al folículo.
- H. Detalle de G para mostrar en la zona de hiperplasia reticular la presencia de macrófagos claros que contienen corpúsculos de 2 a 3 micras con morfología característica (flecha).
- I. Detalle de H que permite apreciar la hiperplasia reticular y al centro un macrófago lleno de corpúsculos de 2 a 3 micras cuyo núcleo se tiñe bien (flecha).



A.



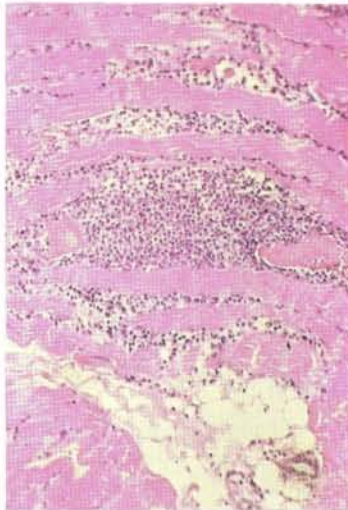
B.



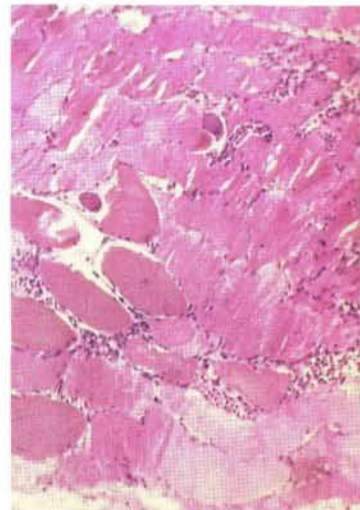
C.



D.



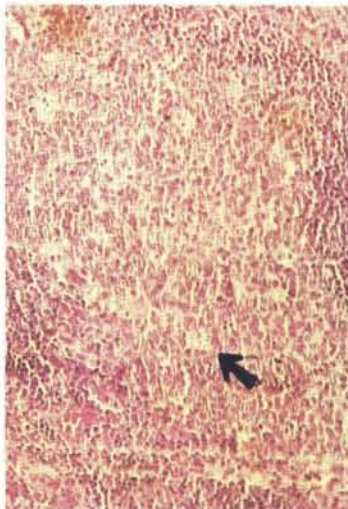
E.



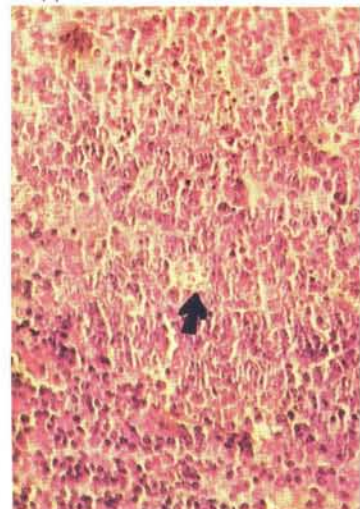
F.



G.



H.



I.

Colegio Interamericano de Radiología

ATENCION

El Presidente del Colegio Interamericano de Radiología tiene el agrado de anunciar que, se han creado tres premios anuales de US\$ 1.000, US\$ 500, respectivamente para:

- 1º) El mejor trabajo inédito sobre Radiodiagnóstico (Investigación, ideas y procedimientos originales sobre el tema);
- 2º) El mejor trabajo original inédito inscrito sobre Radioterapia;
- 3º) El mejor trabajo sobre: Radiología del Tracto Biliar que comprenda investigación e ideas y procedimientos originales sobre el tema. Debe ser inédito.

Solamente podrán participar los miembros del Colegio Interamericano de Radiología y los trabajos que obtengan los premios serán publicados en la Revista Interamericana de Radiología, órgano de comunicación del Colegio.

Las bases de este Concurso se publican a continuación.

Dr. Miguel Dao D.
Presidente del Colegio
Interamericano de Radiología

BASES DEL CONCURSO

1º) El Colegio Interamericano de Radiología ha creado tres premios anuales denominados:

- a) PREMIO PRESIDENTE DEL COLEGIO INTERAMERICANO DE RADIOLOGIA.
- b) PREMIO COLEGIO INTERAMERICANO DE RADIOLOGIA.
- c) PREMIO REVISTA INTERAMERICANA DE RADIOLOGIA.

2º) Los premios consistirán en un Diploma y la cantidad de US\$ 1.000, US\$ 500 y US\$ 500 respectivamente y han sido donados para los años de 1973 y 1974 por:

Dr. MIGUEL DAO D., Presidente del Colegio Interamericano de Radiología;

Sr. N. D. Dao, Presidente del Banco del Caribe, de Venezuela; y

Dr. J. J. González Gorrondona, Presidente del Banco Nacional de Descuento, de Venezuela.

- 3º) Estos premios se otorgan cada año a los mejores trabajos originales INEDITOS sobre Radiodiagnóstico, Radioterapia y un tema especial, habiéndose escogido para este año, el de Radiología del Tracto Biliar, que cumplan con las exigencias del presente Reglamento.
- 4º) En caso de ser varios los autores de los trabajos triunfadores, se entregarán sendos Diplomas y una sola cantidad.
- 5º) Los trabajos deberán ser originales, inéditos, redactados en Castellano, Inglés, Francés o Portugués de acuerdo con el área de procedencia y sus conclusiones habrán de tener aplicación importante en el campo de la Medicina o bien constituir base sólida para nuevos trabajos complementarios.
- 6º) Los trabajos que sean presentados para optar a los premios, podrán pertenecer a uno o varios autores, que DÉBERAN SER MIEMBROS DEL COLEGIO INTERAMERICANO DE RADIOLOGIA y en condiciones de solvencia con la Institución.
- 7º) Un mismo trabajo no podrá presentarse más que una sola oportunidad. Cada autor no puede presentar más de un trabajo.
- 8º) Los trabajos que concurren al certamen serán aceptados en original y cinco copias conjuntamente con una comunicación firmada por el autor o autorespidiend o se les inscriba en el concurso.

- 9º) Los ejemplares correspondientes a los trabajos que se inscriban en el certamen serán propiedad del Colegio Interamericano de Radiología y se publicarán en su órgano de comunicación, la Revista Interamericana de Radiología u otra que se juzgare conveniente.
- 10º) Los autores al concursar ACEPTAN LAS BASES DE ESTE REGLAMENTO Y NO TENDRAN DERECHO A RECLAMAR LOS TRABAJOS O IMPEDIR SU PUBLICACION.
- 11º) El Secretario Gneral del Colegio Interamericano de Radiología será el encargado de recibir las inscripciones de las obras presentadas, para lo cual, abrirá un registro especial y dejará constancia de la fecha de recepción, del título de los trabajos y nombre del o de los autores.
- 12º) Los Jurados estarán integrados por ex-Presidentes del Colegio y de los Congresos Interamericanos de Radiología.
- 13º) Los premios se otorgarán por mayoría de votos y el veredicto se expedirá en el mes de fbrero del año siguiente.
- 14º) Los Jurados están facultados para declarar desierto el o los premios, si a su juicio, ninguno de los trabajos lo mereciera.
- 15º) El Secretario General del CIR cerrará indefectiblemente el Registro de Inscripción el día 1º de noviembre de cada año.
- 16º) El Secretario dará la mayor difusión posible a la llamada a Concurso enviando oportunamente las comunicaciones correspondientes y anunciándolo por la prensa radiológica continental y extra-continental si fuere posible.

**Médicos inscritos en el Registro de Especialidades del
Colegio de Médicos y Cirujanos del 1º de enero
al 30 de abril de 1973**

Dr. Guillermo Rodríguez Herrera

Psiquiatría

Dr. Mario Arguedas Soto

Cirugía General

Dr. Jaime Fernández Alpizar

Medicina Interna

Dr. Jaime Tellini Cordero

Gastroenterología

Dr. Eliécer Jiménez Charpantier

Psiquiatría

Dr. Waldo Pardo Acosta

Psiquiatría

Dr. José Arturo Coto Hidalgo

Ortopedia Traumatología

Dr. Charles Chassoul Monge

Psiquiatría

Dr. Jorge Cartín Chinchilla

Anestesiología

Dr. Oscar González Coto

Ginecología - Obstetricia

Dr. Víctor Rodríguez Anchetta

Medicina Interna

Dr. Juan Gabriel Rodríguez Baltodano

Pediatría

Dr. Carlos Manuel Trejos Flores

Cirugía General

Dr. Moisés López García

Ginecología - Obstetricia

Dr. José Enrique Mangel León

Medicina Interna

Dr. Isaías A. Guevara Contreras

Oncología

Dr. Carlos Peña Obando

Pediatría

Dr. Jorge Sáenz Sibaja

Psiquiatría

Dra. Ligia María González Cordero

Anatomía Patológica

Dr. Antonio Diermissen Salazar

Pediatría

Dr. Ramón Succar Nuhra

Psiquiatría Infantil

Dr. Víctor Manuel Hernández Asch

Medicina Interna

Dr. Gilberto Bonilla Rojas

Medicina Interna

Dr. Guillermo Rodríguez Aguilar

Medicina Legal

**Médicos inscritos en el Colegio de Médicos y Cirujanos
del 1° de enero al 30 de abril de 1973**

Dr. Rodrigo Calderón Alvarado
Dr. Walter Cavallini Campo
Dra. Irma Aragón Rodríguez
Dr. Antonio Houed Vega
Dr. Alvaro Montealegre Mata
Dr. Luis Gerardo Ortega Campos
Dr. Mario A. Quirós Meza
Dr. Alfonso Rojas Ramírez
Dra. Margarita Valverde Acuña
Dr. Miguel A. Aguilar Alvarez
Dr. Abraham Berman Israel
Dr. Ricardo Briceño Medina
Dr. Alfredo Martén Obando
Dr. Carlos A. Víquez Coronado
Dr. Carlos H. Trejos Fonseca
Dr. Carlos H. Alluín Seas
Dr. Teodoro E. Evans Benavides
Dr. Juan Bautista Pérez Valverde
Dr. Mario Villalobos Villalobos
Dr. Alfredo Alfaro Murillo
Dr. Carlos R. Araya Solano
Dr. Manuel E. Campos Morales
Dr. Carlos R. Escalante Pignani
Dra. Reina Isabel González Pineda
Dra. María E. Méndez Mora
Dr. Fernando Peralta Carazo
Dr. Nazario Román Armendariz
Dr. Alfonso Carranza Portocarrero
Dr. Rodolfo Camacho Monge
Dr. Mario Moreira Calvo

Dr. Carlos María Aráuz Aguilar
Dra. Gloria Matilde Pacheco Girón
Dr. Hernán Francisco Hernández Pineda
Dr. Luis Fernando Baltodano Valverde
Dr. Guillermo Contreras Jiménez
Dr. Juan Manuel Carrillo Henchoz
Dr. Hernán Montvelisky Karolicki
Dr. Guillermo Villalobos Chacón
Dr. Guillermo Jiménez López
Dr. Rodolfo Ramírez Amaya
Dra. Freya Pérez Briones
Dr. Alejandro Alfaro Vargas
Dr. Didier Argüello Artavia
Dr. Octavio Cruz Sáenz
Dr. Gerardo Alfaro Lara
Dr. Roberto Montero Campos
Dr. Jorge Hasbum Pacheco
Dr. Manuel Alberto Bermúdez Durán
Dr. Gerardo Jiménez Trejos
Dr. Carlos García Charpentier
Dr. Luis Carlos Salazar Bonilla

**Médicos autorizados por el Colegio de Médicos y Cirujanos
para realizar el Internado Hospitalario y el Servicio Médico
Sanitario del 1º de enero al 30 de abril de 1973**

Dra. Sandra María Montero Chavarría
Dr. Félix Baudrit Gómez
Dr. Emmanuel Chavarría Cedeño
Dr. Gilberto Rodríguez Rodríguez
Dr. Gerardo Garita Salas
Dr. Wagner Rodríguez Camacho
Dr. Eduardo Valdés Carrillo
Dr. Eduardo Flores Montero
Dr. Carlos A. Valverde Caravaca
Dra. Patricia Facio González
Dr. Nicolás F. Peña Llach
Dr. Guillermo Herrera Arias
Dr. José Murillo Barrantes
Dr. Solón Chavarría Aguilar
Dra. María Ana Vargas Vargas
Dr. Juan Arturo Miranda Paniagua
Dr. Juan A. Simón Pérez
Dr. Samuel José Olivares Vasallo
Dr. Eduardo E. Rodríguez Araya
Dr. Luis Guillermo Palma Acosta
Dr. Balbino García García
Dr. Alan Altman Kijewski
Dr. David E. Madrigal Espinoza
Dr. Numa Pompilio Guillén Avila
Dr. Eduardo Rodríguez Caldera
Dr. Roberto Fernández Villalobos
Dr. Guido Solano Rojas
Dr. Alvaro Ugalde Vargas

Dr. Juan Arroyo Avila
Dra. Carmen María Alfaro Bermúdez
Dr. Rubén Alvarado Villalobos
Dr. Emilio G. Arana Guadamuz
Dr. Fernando Galván Rojas
Dra. María Felicia Chavarría Avila
Dr. José Mario Cascante Vega
Dr. Fernando Aguilar Vargas
Dr. Eleazar Campos Jiménez
Dra. Hellen Ulloa Maag