

TOXOPLASMOSIS

(REVISION ACTUALIZADA)

Mariana Núñez *

DEFINICION:

La toxoplasmosis es una antropozoonosis provocada por un coccidio del gato, *Toxoplasma gondii*, parásito de vida intracelular obligada capaz de colonizar cualquier célula nucleada en animales de sangre caliente.

BIOLOGIA:

T. gondii realiza dos ciclos, uno asexual que se desarrolla en los tejidos de diversos mamíferos y aves y otro sexual que se desarrolla en el intestino de algunos felinos entre los que tiene mayor importancia el gato.

CICLO SEXUAL:

Los parásitos ingeridos por el gato y otros félidos penetran el epitelio de la porción baja del intestino, adquieren un aspecto ameboide convirtiéndose en trofozoitos capaces de dividir su núcleo en porciones, cada una de las cuales se rodea de citoplasma y da origen posteriormente a formas llamadas merozoitos, capaces de liberarse cuando la célula huésped estalla. Algunos merozoitos liberados evolucionan a formas sexuales o gametos y entonces es posible que de la fecundación de un macrogameto se forme un cigoto el cual se rodea de una envoltura traslúcida constituyendo finalmente el ooquiste que es expulsado en estado inmaduro al exterior con las heces del gato. Esta eliminación ocurre durante una o dos semanas y en condiciones apropiadas del medio externo los ooquistes se convierten en las formas infectantes mediante proceso de esporulación.

CICLO ASEXUAL:

Las formas infectantes de *T. gondii* que atraviesan la membrana celular se dividen y llenan la célula huésped, la cual carece de pared quística pero por su aspecto se llama pseudoquiste. Llega un momento en que esta célula se rompe y libera los merozoitos, los cuales pronto invaden otras células. En con-

diciones adversas para el parásito y en relación inversa a la virulencia de la cepa infectante, los merozoitos dentro de la célula huésped pueden segregar precipitados granulares que se adosan a la membrana vacuolar circundante y que al fusionarse constituyen una membrana verdadera y originan la forma quística del parásito, en donde se mantiene viable probablemente por años.

FUENTES DE CONTAGIO PARA EL HOMBRE:

Analizando ambos ciclos se deducen las siguientes fuentes de contagio para el hombre: 1. Ingestión de quistes en carnes mal cocidas o crudas. 2. Ingestión de formas infectantes mediante objetos, alimentos o manos contaminadas con heces de gato. 3. Manipuleo del parásito mediante el destace de animales contaminados o durante trabajos experimentales. Se considera aparte el contagio de niños a partir de madres infectadas durante el período de gestación y el contagio transfusional.

EPIDEMIOLOGIA:

La toxoplasmosis es la zoonosis más difundida en la naturaleza con variaciones que dependen de condiciones socioeconómicas, costumbres, factores geográficos y climáticos, etc. Los felinos son los huéspedes definitivos que mantienen la prevalencia del parásito mediante la eliminación de ooquistes.

PATOLOGIA:

Una vez que el *Toxoplasma* ingresa al organismo coloniza las células intestinales y se reproduce hasta que esa célula huésped reviente y libere los merozoitos que invaden nuevas células, entre las cuales se encuentran macrófagos que los vehiculizan hacia los ganglios regionales. A través de la sangre y de la linfa los merozoitos pueden llegar a todos los órganos, penetrar sus células y multiplicarse hasta provocar una reacción a base de linfocitos, monocitos y macrófagos y causar una sintomatología clínica que depende de la intensidad de la infección y de la naturaleza y susceptibilidad del tejido lesionado.

*Directora Laboratorio Clínica San Rafael.

Superada la fase activa la infección perdura toda la vida, a veces con secuelas en ojos y cerebro y persistencia de quistes en tejidos, siendo a nivel de retina donde la ruptura de estos quistes adquiere su mayor importancia. En general esta enfermedad tiene sus consecuencias más graves en los productos de mujeres embarazadas con infección activa y se ve agravada por todos los factores que debilitan las defensas del huésped. (Enfermedades infecciosas, neoplasias, condiciones de stress, tratamiento con inmunosupresores, etc.).

CUADROS CLINICOS:

Se distinguen formas adquiridas y congénitas y en ambas formas pueden desarrollarse infecciones sintomáticas o asintomáticas. Las variedades se esquematizan por aparte.

FORMA GANGLIONAR:

De todas las formas adquiridas es la mejor estudiada, representa el 13-15% de las adenopatías de causa no precisada y afecta de preferencia a niños y adultos jóvenes de sexo femenino. Los ganglios más afectados con los cervicales posteriores y laterales, seguidamente los submaxilares y más raramente los subaxilares y los inguinales. Los ganglios infectados miden de 0.5 a 2 cm., son de consistencia elástica, poco dolorosos, no se adhieren a planos profundos, no confluyen ni se fistulizan. El diagnóstico diferencial debe hacerse con las enfermedades que afectan de preferencia los ganglios cervicales como por ejemplo mononucleosis infecciosa, rubeola, lués secundaria, impétigo del cuero cabelludo, Hodgkin, metástasis y linfomas. Es muy difícil encontrar el *Toxoplasma* en un nódulo linfático y el diagnóstico de la toxoplasmosis se hace considerando la presencia de títulos ascendentes de anticuerpos o títulos altos estables, pero generalmente el ascenso de anticuerpos pasa desapercibido porque el médico piensa en este problema sólo cuando el paciente presenta una linfadenopatía persistente.

TOXOPLASMOSIS EN PEDIATRIA:

Una toxoplasmosis aguda materna puede culminar en mortinatos, partos prematuros y muertes perinatales. Los niños con infección trasplacentaria en el momento del parto pueden presentar signos ostensibles de la enfermedad o ser asintomáticos. En general la enfermedad congénita suele ser más grave que la adquirida posnacimiento, pero al igual que ésta puede ser asintomática o polisintomática. Los cuadros clásicos con hidrocefalia, calcificaciones cerebrales, microftalmia, hepatoesplenomegalia, icte-

ricia, púrpura, etc., no pasan desapercibidos para el pediatra, pero proporcionalmente son más frecuentes los niños que solo presentan alguna adenomegalia, ligera esplenomegalia, roseola apenas perceptible, retinocoroiditis activa o ya cicatrizada y las comunes pero pequeñas anomalías neurológicas que se manifiestan especialmente en la maduración sicomotriz, por lo que el diagnóstico en estos casos es más difícil, razón por la cual se subraya la importancia del control oportuno de la madre durante el embarazo, de manera que si ésta sufrió la infección durante el embarazo o inmediatamente antes de éste, al nacer el niño aparentemente sano se le debe seguir el siguiente control:

| Sangre del cordón umbilical o de los primeros días | 1er mes | 4o. mes | Interpretación |
|--|------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Con anticuerpos | El título baja a la mitad | El título baja a la décima parte | No infección |
| Con anticuerpos | El título sube o se mantiene | El título sube o se mantiene | Hay infección |

Con base en este control se decidirá la conducta a seguir en cada caso.

TOXOPLASMOSIS Y OFTALMOLOGIA:

Es conocida la correlación existente entre *T. gondii* y ciertas enfermedades oftalmológicas. En las infecciones agudas las manifestaciones van desde las conjuntivitis hasta las cataratas pasando por uveítis, hemorragias retinianas, opacidad en los medios líquidos y otras formas que dejarán como secuelas sinequias, glaucomas secundarias, etc. La retinocoroiditis es rara en la etapa aguda de la enfermedad, ocurriendo tardíamente como reactivación localizada mediata y como la manifestación más típica de toxoplasmosis en oftalmología y en tales circunstancias se pueden observar dos tipos de lesiones en humanos: 1. Una lesión aguda intensamente inflamatoria, circunscrita focalmente y que generalmente cicatriza en un lapso de dos meses. 2. Una lesión inflamatoria crónica, difusa, activa o recurrente que tiende a persistir por largo tiempo y a producir pérdida visual progresiva, en algunos casos con ceguera o con compromiso del iris.

Las enfermedades oculares por toxo se dan especialmente en los primeros decenios de vida debido a que la mayor parte se debe a infección congénita. Si la infección materna se dio en la etapa temprana del embarazo la lesión retiniana en el recién nacido podría estar cicatri-

zada y pasar desapercibida. Si la infección fue tardía, el niño podría nacer con una enfermedad ocular aguda, o bien nacer sin lesiones y desarrollar la enfermedad ocular meses o años después. Salvo el aspecto en roseta de algunas retinopatías congénitas, los otros signos de la toxoplasmosis ocular no son patognomónicos y es necesaria la ayuda serológica para su diagnóstico.

TOXOPLASMOSIS EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS:

La infección primaria por *T. gondii* transcurre en forma asintomática en la mayoría de los seres humanos inmunocompetentes, pero en los pacientes inmunosuprimidos los merozoitos se multiplican y diseminan por largo tiempo asociados al desarrollo de lesiones tisulares en diversos órganos. Además, la existencia de quistes en este tipo de paciente posibilita las recaídas con encefalitis, retinocoroiditis, miocarditis o neumonía. La aparición de encefalitis clínica frecuentemente sigue a otros síntomas de una forma generalizada y este retraso se debe a la distancia entre la puerta de entrada y el neuroaxis, pero también se debe a que el desarrollo de inmunidad es más lento en el cerebro en comparación con otros tejidos, por lo que los focos encefalíticos persisten por más tiempo. Otros dos factores influyentes son la vulnerabilidad del cerebro al daño producido por la incapacidad de las neuronas para regenerarse y por último la persistencia de los quistes en el cerebro durante la infección latente, mucho más frecuente que en otros órganos. Por todo lo anterior se explica que el cerebro sea la localización habitual de las recidivas toxoplásmicas que siguen a una inmunosupresión patógena, generalmente en asocio a enfermedades malignas o a trasplantes de órganos. El título de anticuerpos puede ser anormalmente bajo en los pacientes inmunosupresos debido a la enfermedad que padecen, a su tratamiento o a ambas condiciones. Asimismo, en este tipo de pacientes que han recibido sangre de donadores con suficientes anticuerpos se puede sugerir erróneamente una toxoplasmosis, por todo lo cual este tipo de diagnóstico es de los más difíciles en relación a la toxoplasmosis, en vista de lo cual, y por la frecuencia cada vez mayor del paciente inmunosupreso en la medicina moderna, se debe tener siempre en cuenta la relación de la toxoplasmosis con este tipo de paciente.

TOXOPLASMOSIS CONGENITA:

Para que se produzca esta forma es indispensable que la futura madre padezca la primo-

infección durante su embarazo o en el período inmediatamente anterior a él prácticamente se ha descartado toda posibilidad de que este cuadro se pueda deber a una toxoplasmosis latente. La infección durante el embarazo raramente es sintomática y en estos casos asume manifestaciones tan inespecíficas como fiebre, astenia, dolores musculares o simplemente adenopatías. A causa de la alta incidencia de esta zoonosis, son pocas las mujeres que llegan a infectarse por primera vez durante un embarazo, de ellas sólo un 40% transmiten la enfermedad a sus hijos y en estos casos sólo 14% de los niños desarrollan la enfermedad en cualquiera de sus formas según varias circunstancias siendo las más severas muy poco frecuentes ya que en la mayoría de los casos no existen manifestaciones en el producto al momento del parto. Los toxoplasmas pueden colonizar la placenta produciendo focos inflamatorios que son punto de partida para la invasión de la circulación fetoplacentaria. Aparentemente la capa de las células de Langhans, cuya involución coincide con el fin de la organogénesis, representa una importante barrera que dificulta la invasión del embrión, pero ocasionalmente esta capa es atravesada y las graves lesiones del embrión provocan su muerte. Habitualmente lo que ocurre es que el parásito invade el fruto con posterioridad al fin de la organogénesis, pero cualquiera que sea el momento de la gesta en que se produzca la infección materna puede acarrear consecuencias para el feto, aunque se ha observado que la frecuencia de la invasión del feto es tanto mayor cuanto más tarde en la gesta tenga lugar la primoinfección materna, pero en cambio, las lesiones son más graves cuanto más temprano en la gesta tenga lugar esa infección. Por todas las consideraciones anteriores, se deduce que es indispensable el control serológico de todas las gestantes para descubrir a las que se infectan durante el embarazo y en el caso de no ser infectada corresponde tener una vigilancia activa durante todo el embarazo, preferentemente a los 3, 5 y 7 meses y al momento del parto. En tales circunstancias, una mujer que no desarrolla anticuerpos durante todo su embarazo es una mujer sin infección y no se debe controlar al niño. Una mujer que al principio no tiene anticuerpos y en el transcurso de su embarazo los desarrolla es una mujer con infección activa y su niño debe ser controlado. Una mujer que al inicio del embarazo ya presenta anticuerpos, los cuales se mantienen en el mismo título o bajan durante el embarazo es una mujer con infección latente y a su niño no hace falta seguirle control por toxoplasmosis y por último, si la mujer presenta anticuerpos al inicio de su embarazo y estos se elevan por lo menos cuatro veces en el transcurso del mismo es una paciente con

infección activa y se amerita el control del niño. Con el mismo criterio se debe interpretar serológicamente la respuesta de la paciente para efectos de su terapéutica, aunque varían los criterios en cuanto al momento de la gesta en que conviene iniciar ese tratamiento. La relación entre toxoplasmosis y abortos repetidos se discute mucho actualmente y en general tiende a descartarse la importancia de esta relación, y en cuanto al aborto terapéutico no se recomienda salvo excepciones muy calificadas.

INMUNIDAD:

Es sabido que el contacto de un huésped con un antígeno cualquiera provoca en él respuesta inmunológica, una de cuyas consecuencias es la producción de anticuerpos específicos. La respuesta inmunológica primaria que aparece en la infección reciente se caracteriza porque cronológicamente los primeros anticuerpos forman parte de las inmunoglobulinas M (IgM) de elevado peso molecular y hasta después aparecen los anticuerpos que forman parte de las inmunoglobulinas G (IgG). Esto es de gran utilidad en el diagnóstico de laboratorio con relación a toxoplasmosis, en que la inmunidad que se desarrolla es adquirida, de tipo humoral y celular, pero no es completa y la infección persiste en forma latente mientras exista equilibrio huésped - parásito y asociada a manifestaciones de hipersensibilidad.

DIAGNOSTICO.

Resulta prácticamente imposible estable-

cer el diagnóstico sin ayuda del Laboratorio en el que se practican métodos directos e indirectos. Los métodos directos detectan la presencia del parásito e incluyen observaciones al microscopio de muestras al fresco o teñidas, inoculación de muestras en animales susceptibles, obtención del parásito en cultivo de tejidos o en embrión de pollo y la inmunofluorescencia indirecta para detectar el parásito en muestras directas y en cortes histológicos. Los métodos indirectos detectan anticuerpos específicos e incluyen la reacción de Sabin y Feldman (SF), inmunofluorescencia indirecta (IFI), hemaglotinación indirecta (HAI), fijación de complemento (FC) e intradermoreacción con toxoplasmina (IDR). Una revisión de la técnica de SF sigue demostrando sus grandes ventajas, pero su difícil realización, la dificultad para obtener el factor accesorio que sólo se encuentra en individuos que no hayan estado en contacto con *T. gondii*, y lo especializado del personal que la realiza, hace necesarios otros recursos entre los que destaca la IFI por guardar relación directa con SF sin representar tantas dificultades. Hay que tomar muy en cuenta que la información que brindan las técnicas indirectas aisladamente no bastan para el diagnóstico salvo cuando los títulos son bien altos con las técnicas de SF o IFI. Para efectos prácticos la interpretación de los resultados podría esquematizarse de la siguiente manera:

CUADRO INTERPRETATIVO DE LA RESPUESTA SEROLOGICA EN TOXOPLASMOSIS

| EXAMEN SEROLOGICO | FASE INICIAL | FASE INTERMEDIA | FASE CRONICA |
|-------------------|---|---------------------------------------|---|
| SF o IFI (IgG) | Títulos ascendentes o extremadamente altos | Descenso progresivo de los títulos | Positividad a títulos bajos persistentes |
| HAI | Marcada discordancia con Títulos de SF e IFI. Positividad tardía (*) | Descenso progresivo de los títulos | Positividad a títulos bajos persistentes |
| FC | Viraje de - a + o persistencia de resultados intensamente + (Hasta 1:160) | Tendencia a la negativización | NEGATIVA |
| IDR | NEGATIVA | POSITIVA | POSITIVA |
| IFI (IgM) | Positiva con curva característica (*) Con títulos menos elevados. | NEGATIVA | NEGATIVA |

DIFERENCIACION SEROLOGICA DE LAS FORMAS AGUDAS Y CRONICAS:

La confirmación de una infección de vieja data se efectúa con exactitud demostrando que los anticuerpos presentes son fundamentalmente de tipo IgG, ya que los anticuerpos IgM se asocian a proceso agudos. Actualmente se cuenta con dos técnicas serológicas que permiten distinguir por la comprobación de anticuerpos 19S y son la inmunofluorescencia anti IgM y la aglutinación directa con 2 mercaptoetanol (AD-2ME) y sin él (AD). La técnica de aglutinación directa basa su principio en la diferente sensibilidad de las IgM y las IgG ante la acción del 2 - mercaptoetanol, que actúa como agente reductor. Las moléculas de IgM pierden su poder altamente aglutinante al ser tratadas con 2ME, lo cual no ocurre con las moléculas IgG. O sea que un suero con un título muy elevado ante la prueba de AD que cae a títulos bajos después del tratamiento con 2ME (por ejemplo, de 2048 a 64), contiene una alta cantidad de IgM característica de las infecciones agudas, pero si los títulos no varían significativamente, los anticuerpos presentes son principalmente IgG, característicos de las infecciones crónicas. Para fines prácticos en el diagnóstico de la toxoplasmosis aguda se puede decir lo siguiente: a) Todo suero con títulos de AD elevados (1/1024 o más) que al ser tratado con 2ME cae en tres o más diluciones, pertenece a un paciente con infección reciente. b) Todo suero con títulos de AD por debajo de 1/1024 que al ser tratado con 2ME cae en tres o más diluciones, pertenece a una infección muy reciente o a individuos normales o bien a individuos con infecciones de otra etiología. Debe repetirse el examen posteriormente y si hay ascenso en los títulos se trata de infección activa. Por otra parte, en relación a la toxoplasmosis crónica se debe emplear sistemáticamente la AD- 2ME y la hemaglutinación indirecta (HAI) y en estos casos: a) Todo suero que presente AD - 2ME o HAI de 1/64 permite hacer diagnóstico serológico de infección. b) Todo suero que presente AD - 2ME o HAI con títulos de 1/8 pertenece a individuos no infectados. c) Los títulos con AD - 2ME y HAI de 1/16 y 1/32 constituyen una zona límite en donde generalmente el primer título corresponde a individuos no infectados y el segundo a individuos infectados. En todas las infecciones crónicas los títulos de AD - 2ME y HAI son paralelos.

TRATAMIENTO:

Se utiliza la acción combinada de la Primetamina, (Daraprin) con sulfas, en el entendido de que se eliminan las formas libres del parásito, pero no se tiene ningún

efecto sobre las formas quísticas. Hay que tener en cuenta algunas consideraciones para el tratamiento, por ejemplo, en las formas en que aparte de la acción directa del parásito intervienen mecanismos inmunoalérgicos, como ocurre en las formas cardíacas y oculares, se recomienda agregar corticoides. En mujeres embarazadas conviene administrar folinizantes para contrarrestar las depresiones medulares asociadas al tratamiento convencional. En pacientes inmunosuprimidos conviene mejorar la inmunocompetencia del paciente disminuyendo en lo posible la administración de corticosteroides, etc.

OTRAS CONSIDERACIONES CON RELACION A LA TOXOPLASMOSIS:

Existen muchas observaciones de interés con relación a esta enfermedad, a los avances más recientes para su diagnóstico correcto y oportuno. A continuación se anotan algunas de esas consideraciones: 1. El método habitual de inoculación en animales de laboratorio para la conservación de *T. gondii* podría ser sustituido por obtención y desarrollo en cultivo de tejidos en monocapa, disminuyendo así el alto costo de infraestructura y el gran riesgo de manipuleo. 2. Es posible la criopreservación de *T. gondii* obtenido de exudados peritoneales de ratones y diluido posteriormente con una mezcla protectora constituida por glicerol 100/o, yema de huevo 20 - 30 o/o, glucosa al 30/o y agua destilada c.s.p. 100/o. Muestras descongeladas a los 30 días, 6 meses y un año indican que no disminuyen la capacidad vital del parásito y todo parece indicar que la conservación en estas condiciones va más allá del año. 3. Se está dando importancia cada vez mayor al test inmunoenzimático (ELISA) anti IgG que representa gran economía de tiempo y de reactivos, pero aún falta una buena estandarización y un detallado estudio comparativo con los métodos existentes. 4. A pesar de la alta prevalencia de la infección con *T. gondii*, se hace necesario aclarar muy bien la baja posibilidad de infección congénita con manifestaciones severas en el niño para que, sin subestimar esta posibilidad, se interprete correctamente la serología en la mujer embarazada, sin someter a las pacientes innecesariamente a una situación de angustia durante su embarazo. 5. El uso de 2 - mercaptoetanol en la diferenciación de las IgM y las IgG asociadas a infecciones agudas y crónicas respectivamente, ofrece nuevos horizontes en el diagnóstico de la toxoplasmosis.

CONCLUSIONES:

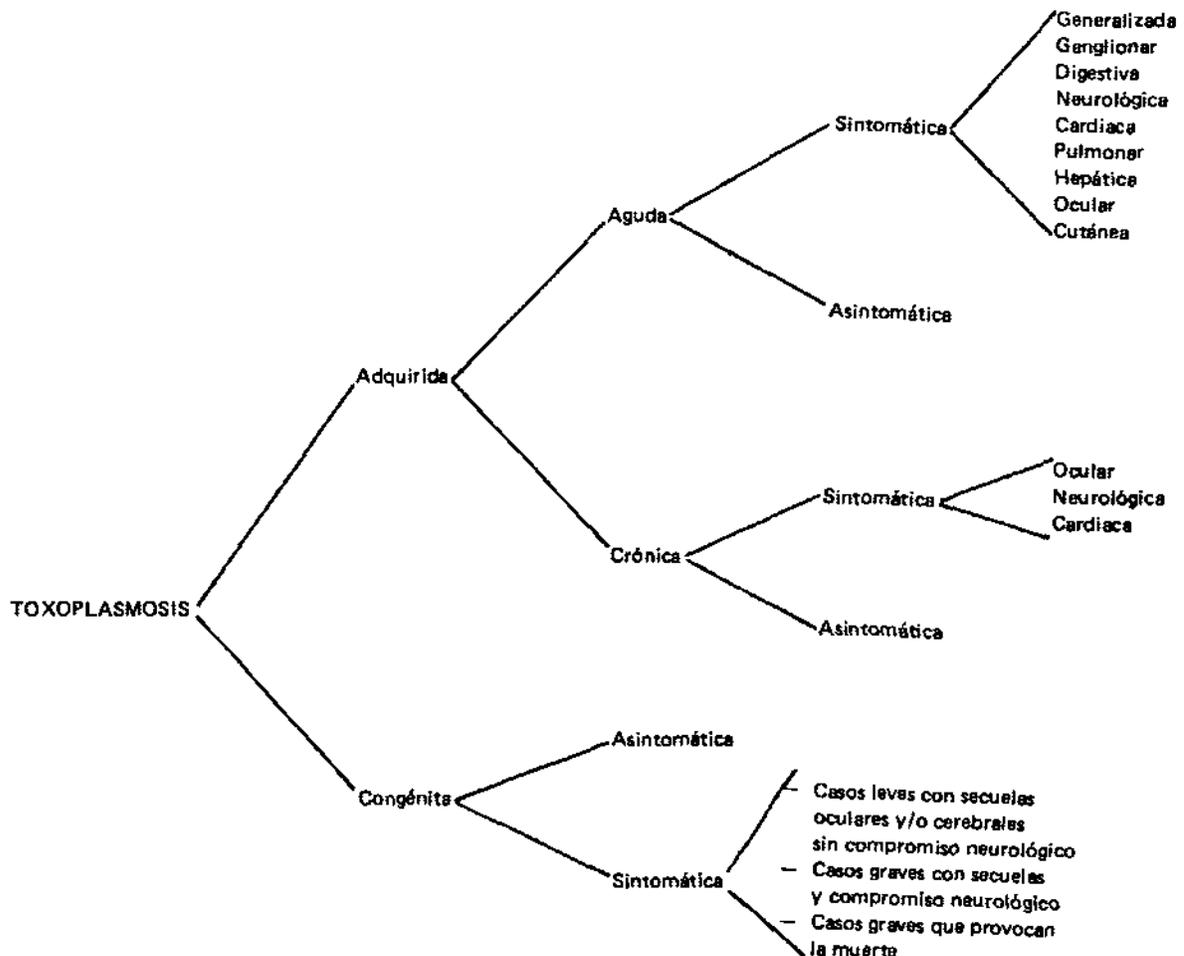
a) La toxoplasmosis es una enfermedad

causada por un protozoo y en el hombre habitualmente es asintomática, pero cobra importancia en asociación a la situación de embarazo por las variadas consecuencias que podría acarrear para el producto, aunque las estadísticas demuestran que las manifestaciones más graves en tales casos son muy poco probables. b) En la práctica de la Medicina Moderna cobra cada vez mayor importancia la situación de los pacientes inmunosuprimidos por la frecuencia con que se reactivan los quistes, formados en infecciones antiguas, así como la posibilidad de que las transfusiones sanguíneas puedan ser la puerta de entrada para el toxoplasma en pacientes receptores. c) A causa de las grandes dificultades que existen para diagnosticar clínicamente esta parasitosis, se hace fundamental el conocimiento y la interpretación correcta de la serología. Con el fin de facilitar esa labor se ofrece la recopilación

de los conceptos fundamentales en relación con esta enfermedad, y su actualización por parte de parasitólogos de renombre, emitidos en el último Simposio Internacional sobre Toxoplasmosis realizado en Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN: Se hace una revisión actualizada de los conceptos fundamentales en relación a la Toxoplasmosis con énfasis en la interpretación de la serología y en una identificación más simple entre infección aguda y crónica utilizando 2 - mercaptoetanol.

SUMMARY: "The author presents an up - to - date revision of the fundamental concepts of toxoplasmosis. Special emphasis is given to the interpretation of the serological findings and also to an easier identification of the acute and chronic infections, by the use of mercaptoethanol".



BIBLIOGRAFIA

- Apt. Werner: *Toxoplasmosis*. Cap. XI, Fsc. 132. Anales Nestlé, Bs. As., 1979.
- Apt. W., Thiermann E., Niedmann G., Pasmannik S.: *Toxoplasmosis*. Ed. Central de Publicaciones de la U. de Chile, Santiago, 1973.
- Atías Antonio, Thiermann Erica: *Toxoplasmosis*. Cap. 27 Parasitología Clínica, Editorial Intermédica, Bs. As., 1978.
- Averbach S., Averbach B., Yanovsky J.F., Echmuñis G.A.: *Determinación de aglutininas en la Fracción IgM como método simple en el inmunodiagnóstico de la Toxoplasmosis aguda*. Medicina 35:469, 1975.
- Averbach S., Yanovsky J.F., Schmuñis G.A.: *Toxoplasmosis: La Importancia de un Diagnóstico Oportuno, La Diferenciación serológica de las formas agudas y crónicas*. Segundo Simposio Internacional sobre Toxoplasmosis, Bs. As., 1979.
- Camargo ME., Leser P.C., Roca A.: *Demostración de anticuerpos IgM de Toxoplasmosis después de la remoción de los anticuerpos IgG del suero*. Conf. Segundo Simposio Int. sobre Toxoplasmosis, Bs. As., 1979.
- Desmonts G., Coureur J.: *Toxoplasmosis in Pregnancy and its transmissions to the fetus*. Bull, N.Y., Acad. Med. 50:146-159, 1974.
- Dubey J.P., Frenkel J.K., Miller N.L.: *Characterization of the new fecal form of Toxoplasma gondii*. J. Parasit 56:447, 1970.
- Frenkel, J.K., Dubey J.P., Miller N.L.: *Toxoplasma gondii in cats: Fecal stages identified as coccidian cysts*. Science, 167:893, 1970.
- Frankel J.K., Ruiz A.: *Toxoplasmosis Humana*. Acta Médica Costarricense 16: 7 - 63, 1973.
- Frenkel J.K.: *La Toxoplasmosis en el Paciente Inmunosuprimido*. Conferencia, Segundo Simposio Internacional sobre Toxoplasmosis, Hospital Alemán, Bs. As., 1979.
- Frenkel J.K.: *Phatology and Pathogenesis of congenital Toxoplasmosis*. Bull, N. Y., Acad. Med. 50:182-191, 1974.
- Frenkel J.K.: *Toxoplasmosis, fuentes de Infección y mecanismos de Transmisión*. Conferencia, Segundo Simposio Int. sobre Toxoplasmosis, H. Alemán, Bs. As., 1979.
- Hirt J. y Col.: *Toxoplasmosis*. Ed. El Ateneo, Bs. As., 1974.
- Hirt J.: *Toxoplasmosis y Embarazo*. Conferencia Segundo Simposio Internacional sobre Toxoplasmosis, Hospital Alemán, Bs. As., 1979.
- Hutchison W.M., Dunachie J.F., Siim J.C.: *Work K., Coccidian like nature of Toxoplasma gondii*. Brit. Med. I: 42, 1970.
- Martini G. J. W. de, Abramo Orrego L. y Pérez A.: *Cultivo y desarrollo de T. gondii en Cultivo de Tejidos*. Conferencia, Segundo Simposio Internacional sobre Toxoplasmosis, Hospital Alemán, Bs. As., 1979.
- Martini G.J.W., de, Engel J.C.: *Criopreservación de toxoplasma gondii*. Conferencia, Segundo Simposio Internacional sobre Toxoplasmosis, Hospital Alemán, Bs. As., 1979.
- Melhorn H.: *Ultraestructura de T. gondii*. Conferencia, Segunda Simposio Internacional sobre Toxoplasmosis, Hospital Alemán, Bs. As., 1979.
- Pierre T. Desgeorges, Pierre Ambroisse Thomas, Xavier Billiault. *Puesta en Evidencia y Caracterización inmunológica de los exoantígenos de T. gondii en cultivos in vitro*. Conferencia, Segundo Simposio Internacional sobre Toxoplasmosis, Bs. As., 1979.
- Remington J.: *Toxoplasmosis in the Adult*. Bull, N.Y., Acad. Mec. 50:221 227, 1974.