

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 431

TOXOPLASMOSIS

**Informe de una reunión de investigadores
de la OMS**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1969

© Organización Mundial de la Salud, 1969

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Servicios de Edición y de Documentación, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que se presentan los datos que contiene no implican, por parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN FRANCE

INDICE

	Página
1. Toxoplasmas y microorganismos afines	5
1.1 Distribución en el reino animal	6
1.2 Especificidad de huésped	6
1.3 Localización en el huésped	7
1.4 Morfología	7
1.5 Inmunología	8
1.6 Comportamiento en el animal de laboratorio	8
1.7 Ciclo evolutivo	8
2. Fisiología y bioquímica	9
3. Virulencia y otros factores de infección y resistencia	9
4. Infección humana	12
5. La infección en los animales domésticos y salvajes	13
6. Epidemiología	15
6.1 Transmisión por helmintos	15
6.2 Experiencias sin helmintos	18
6.3 Importancia de las recientes observaciones	18
6.4 Transmisión por artrópodos	19
7. Métodos de diagnóstico	19
7.1 Observación directa del toxoplasma	19
7.2 Prueba de coloración	20
7.3 Prueba de fijación del complemento	21
7.4 Prueba de hemaglutinación indirecta	21
7.5 Prueba de inmunofluorescencia indirecta	22
7.6 Evaluación de las pruebas serológicas	22
7.7 Utilización de las pruebas serológicas	23
7.8 Intradermoreacción	24
8. Tratamiento	25
8.1 Toxoplasmosis congénita	25
8.2 Toxoplasmosis adquirida	26
8.3 Uveítis toxoplásmica	26
8.4 Inmunopatía	26
8.5 Toxoplasmosis animal	26
8.6 Evaluación	27
9. Mantenimiento del parásito en el laboratorio	27
9.1 Mantenimiento	27
9.2 Medidas de seguridad	28
9.3 Tratamiento quimioterápico de las personas expuestas	29
10. Investigaciones recomendadas	29
11. Ayuda a los investigadores	31
Nota	31
Anexo. Familias de Toxoplasmida y terminología	32
Addendum. Transmisión de los toxoplasmas	33

REUNION DE INVESTIGADORES DE LA OMS SOBRE TOXOPLASMOSIS

Ginebra, 25-29 de noviembre de 1968

Miembros : *

- Profesor B. Babudieri, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia
- Dr. G. Desmots, Servicio de Toxoplasmosis, Laboratorio Central de Microbiología, Hôpital Saint-Vincent de Paul, París, Francia
- Profesor P. C. C. Garnham, Director de investigaciones, Imperial College Field Station, Ascot, Berks, Inglaterra
- Profesor O. Jirovec, Departamento de Parasitología, Universidad Carolina, Praga, Checoslovaquia (*Vicepresidente*)
- Dr. C. de S. Kulasiri, Medical Research Institute, Colombo, Ceilán
- Profesor G. Piekarski, Director del Instituto de Parasitología Médica, Universidad de Bonn, República Federal de Alemania
- Profesor Clarence R. Cole, Decano de la Escuela de Medicina Veterinaria, The Ohio State University, Columbus, Ohio, Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. Leon Jacobs, Subsecretario Adjunto de Ciencias, Department of Health, Education and Welfare, Washington, D.C., Estados Unidos de América (*Vicepresidente*)
- Dr. I. G. Kagan, Jefe de la Sección de Parasitología, National Communicable Disease Center, Department of Health, Education and Welfare, Atlanta, Ga., Estados Unidos de América
- Dr. K. Nobuto, Director de la División de Higiene Veterinaria, Servicio de Industrias Pecuarias, Ministerio de Agricultura y Montes, Tokio, Japón
- Dr. J. Chr. Siim, Director del Departamento de Toxoplasmosis y Virosis, Statens Seruminstitut, Copenhagen, Dinamarca (*Presidente*)

Representantes de otras organizaciones :

- Dr. H. Königshöfer, Subdirección de Sanidad Animal, FAO, Roma, Italia

Secretaría :

- Dr. M. Abdussalam, Servicio de Veterinaria de Salud Pública, OMS (*Secretario*)
- Profesor Harry A. Feldman, Presidente del Departamento de Medicina Preventiva, College of Medicine, State University of New York, Upstate Medical Center, Syracuse, N.Y., Estados Unidos de América (*Consultor*)
- Dr. M. M. Kaplan, Jefe del Servicio de Veterinaria de Salud Pública, OMS

* No pudieron asistir a la reunión : Profesor I. G. Galuzo, Director del Instituto de Zoología, Academia de Ciencias, Alma Ata, RSS de Kazajistán, URSS; Profesor D. N. Zasuhin, Director del Laboratorio de Toxoplasmosis, Instituto Gamaleya de Epidemiología y Microbiología, Academia de Ciencias Médicas de la URSS, Moscú, URSS.

TOXOPLASMOSIS

Informe de una reunión de investigadores de la OMS

Del 25 al 29 de noviembre de 1968 se celebró en Ginebra una reunión de investigadores sobre toxoplasmosis. Abrió la reunión el Dr. K. Raska, recordando que esta infección está muy extendida en diferentes regiones del mundo y que aún ofrece aspectos desconocidos o casi desconocidos. En el curso de la reunión se revisaron los últimos progresos realizados en taxonomía, fisiología e inmunología de los toxoplasmas, así como en epidemiología, diagnóstico y terapéutica de la toxoplasmosis. Los aspectos clínicos de la enfermedad se examinaron brevemente y desde el punto de vista de sus relaciones con las materias antes citadas, pero sin entrar en detalles. El inmunodiagnóstico y la epidemiología fueron objeto de especial atención. Por último, el Grupo se ocupó de los aspectos que más necesitados están de investigación.

1. TOXOPLASMAS Y MICROORGANISMOS AFINES

La clase Toxoplasmoda está constituida por tres familias estrechamente emparentadas: Toxoplasmodae, Besnoitiidae y Sarcocystidae.¹ Mientras que no se conozca bien el ciclo evolutivo de los distintos parásitos pertenecientes a estas familias no será posible ordenarlos en una clasificación sistemática ni adoptar medidas realmente científicas para combatir las infecciones que provocan.

Teniendo en cuenta que estos microorganismos poseen muchas características comunes, lo más probable es que se asemejen también en los aspectos de su desarrollo actualmente desconocidos. Por esa razón se ha considerado conveniente presentar aquí una breve descripción de los caracteres generales del grupo.

Cada familia está compuesta por un solo género, aunque es posible que los Sarcocystidae comprendan más de uno. La familia Toxoplasmodae está constituida por una sola especie. De momento, la mejor solución quizá sea clasificar la clase Toxoplasmoda dentro del subfilum Sporozoa, a pesar de que también tiene afinidades no muy claras con los Coccidiorpha.

¹ En el Anexo (página 32) se exponen las características de estas familias.

1.1 Distribución en el reino animal

De los tres géneros, los que tienen una mayor variedad de huéspedes son *Toxoplasma* y *Sarcocystis*. El género *Toxoplasma* se encuentra en gran número de mamíferos, entre ellos el hombre y otros primates, la vaca, la oveja, el cerdo, los marsupiales, el armadillo, el erizo, el perro, el gato, el zorro, diversos mustélidos y numerosos roedores. La posibilidad de confundir *Toxoplasma* con *Lankesterella* y con formas exoeritrocíticas de parásitos del paludismo obliga a poner en tela de juicio los informes sobre la presencia de *Toxoplasma* en las aves, salvo en el caso de palomas, gallinas y algunas otras especies. También es probable que los parásitos aislados en reptiles e identificados como *Toxoplasma* fueran en realidad *Lankesterella*, *Schellackia* o *Besnoitia*.

El género *Besnoitia* es el de distribución más limitada, pues sólo se ha encontrado en la vaca (en ambos hemisferios), el reno, el caribú, el caballo y el asno (también en ambos hemisferios), el roedor *Peromyscus*, la zarigüeya y el lagarto (en América Central). Los parásitos aislados han sido clasificados en diferentes especies.

El género *Sarcocystis* se encuentra en el hombre (aunque raramente) y en otros primates (es frecuente en el mono), así como en la vaca, la oveja, la cabra, el cerdo, el caballo, el ciervo, el antílope, ciertos roedores domésticos y salvajes, los lagomorfos y las aves (por ejemplo, el pato salvaje), así como en reptiles y peces. La rareza de esta infección en los carnívoros puede ser significativa.

1.2 Especificidad de huésped

Al parecer, *Toxoplasma* carece de especificidad de huésped, por más que a veces sean necesarios numerosos pases para adaptar una cepa de un animal a otro.

Las cepas de *T. gondii* deben designarse con precisión, indicando el nombre del huésped, el lugar y la fecha del aislamiento, y el nombre de la persona que las aisló. Más adelante quizá sea posible describirlas según sus características antigénicas y bioquímicas. Inmediatamente después de su aislamiento hay que adoptar medidas para conservarlas, ya que sus caracteres cambian rápidamente en los pases por animales de laboratorio (véase la sección 9).

Las especies de *Besnoitia* son más específicas de huésped; sin embargo se ha logrado transmitir la *B. besnoiti* de la vaca al conejo, la *B. jellisoni* del ratón americano *Peromyscus* a otros roedores y la *B. darlingi* del basilisco (*Basiliscus basiliscus* y *B. vittatus*) a diversos roedores.

El género *Sarcocystis* parece tener una especificidad de huésped más estricta que los otros parásitos de su clase. No puede darse gran

valor a los raros casos registrados de transmisión de especies como *S. muris*, *S. tenella* y *S. miescheriana* a otros huéspedes a causa de la elevada prevalencia natural de *Sarcocystis* en los animales receptores; de hecho, la morfología del parásito en estos últimos cambia con frecuencia en el curso de las experiencias. Otra razón para creer que este género comprende distintas especies es el hecho de que la morfología de los quistes y los zoitos es característica de cada especie huésped.

1.3 Localización en el huésped

Todos los miembros de esta clase son obligatoriamente parásitos intracelulares de células nucleadas, si bien durante un breve periodo pueden circular en la sangre o la linfa en forma de zoitos libres.

Los *Toxoplasma* se encuentran en toda clase de células nucleadas, pero sobre todo en las del sistema reticuloendotelial, los músculos y el sistema nervioso central y sus anexos, sobre todo la retina.

Los parásitos del género *Besnoitia* invaden las células reticuloendoteliales de los tejidos subcutáneos, el mesenterio y diversos órganos como el bazo. Es muy difícil identificar la célula invadida, ya que las primeras fases evolutivas del parásito rara vez son visibles.

Los *Sarcocystis* son sobre todo parásitos de las fibras musculares del aparato locomotor y del corazón. También pueden alojarse en el cerebro (raramente en el buey pero con frecuencia en la oveja de Nueva Zelanda). El parásito hallado en el cerebro de los ratones campestres, denominado inicialmente *Toxoplasma microti* y más tarde « organismo M », es casi con certeza una especie de *Sarcocystis* o un género innominado de la familia Sarcocystidae.

1.4 Morfología

El tamaño del zoito es característico: el de *Toxoplasma*, que es el más pequeño, mide unas 5 μ , mientras que el de *Besnoitia* alcanza unas 7 μ y el de *Sarcocystis* varía entre 9 y 15 μ según las especies. Son asimismo característicos el tamaño y la forma del quiste: el de *Toxoplasma* es el más pequeño y puede medir hasta unas 100 μ , mientras que el de *Besnoitia* oscila entre 300 y 400 μ y el de *Sarcocystis* llega hasta 1 cm o más. Normalmente, los quistes de *Toxoplasma* y *Besnoitia* son esféricos, mientras que los de *Sarcocystis* suelen ser alargados. En el músculo, los quistes de *Toxoplasma* pueden adoptar cualquier forma.

También la pared quística difiere en cada grupo. Los quistes de *Toxoplasma* tienen una pared fina y elástica; aunque dotada de cierta resistencia, se rompe si se la somete a una fuerte presión. No se conoce con precisión el origen de la pared quística, ya que se ignora cuáles son las

aportaciones respectivas de la célula huésped y del parásito. No parece haberse visto nunca el núcleo de la célula huésped afectada.

Los quistes de *Besnoitia* son intracelulares y provocan una notable transformación de la membrana exterior de la célula huésped, que se engrosa considerablemente y adopta un aspecto laminado, mientras que el núcleo (que queda en el interior de la gruesa pared quística) se divide repetidamente y se hipertrofia. Los quistes de *Sarcocystis* tienen una pared menos gruesa (en relación con el tamaño del quiste) y con frecuencia presentan vellosidades externas y tabiques internos.

Observados con el microscopio electrónico, los zoitos de todos estos microorganismos presentan una ultraestructura notablemente similar. Todos ellos poseen los orgánulos característicos de los Sporozoa en general; la principal diferencia es la regularidad con que se disponen las hileras de « gránulos centrales » en el género *Sarcocystis*.

1.5 Inmunología

En la prueba de coloración no se observan reacciones cruzadas entre *Toxoplasma*, *Besnoitia* y *Sarcocystis*. Las reacciones de anticuerpos fluorescentes de estos parásitos son perfectamente distintas. La prueba de hemaglutinación indirecta sugiere la existencia de una débil reacción antigénica entre *Besnoitia* y *Toxoplasma*.

1.6 Comportamiento en el animal de laboratorio

Las cepas virulentas de *Toxoplasma* se multiplican rápidamente durante la fase proliferativa en el endotelio peritoneal del ratón inoculado; las cepas avirulentas pueden comportarse de igual modo si antes han sufrido varios pases rápidos o si se inoculan a animales tratados con corticosteroides. Por el mismo procedimiento se pueden adaptar al ratón algunas especies de *Besnoitia*; en cambio, las cepas de *Sarcocystis* (incluido el organismo M) raramente infectan al ratón o a cualquier otro animal.

1.7 Ciclo evolutivo

Las formas proliferativa y quística de *Toxoplasma* se conocen bien, aunque quizá en condiciones que no son completamente naturales. Si se trata de parásitos esporozoarios, han de atravesar una fase sexuada que muy bien podría coincidir con el paso del quiste a un nuevo huésped. Algunos trabajos recientes (véase la sección 6.1.1) parecen indicar que la fase críptica debe buscarse en las fases inmaduras del nematodo y en las heces (después de la maduración) de los animales infectados.

Es poco probable que la transmisión de las especies de *Besnoitia* al animal de laboratorio, que requiere condiciones tan artificiales, refleje el proceso natural que sigue siendo totalmente desconocido.

Aunque en muchas ocasiones se ha tratado de estudiar el ciclo evolutivo del *Sarcocystis*, siempre se tropieza con la falta de animales exentos con seguridad de toda infección. Los informes sobre la observación de fases evolutivas del parásito después de la inoculación o la ingestión siguen siendo poco convincentes. El único aspecto sobre el que se dispone de una información más fidedigna es la transmisión por las heces de animales que han ingerido sarcocistos. Las experiencias hechas en varios laboratorios con distintas especies de *Sarcocystis* han dado resultados positivos en el cordero y en otros animales que recibieron las heces « infectadas » por vía oral.

Es probable que los zoitos de todo el grupo se dividan sólo por endodiogenia.

2. FISILOGIA Y BIOQUIMICA

Los resultados de los pocos estudios realizados hasta ahora sobre la bioquímica y la fisiología respiratoria de los toxoplasmas no revelan ningún rasgo particular. Nada explica ni justifica la gran facilidad de los toxoplasmas para respirar y sobrevivir en las células nucleadas; a ese respecto sería muy interesante lograr cultivarlos en un medio exento de células.

Se ha podido demostrar que la respiración cesa cuando se expone a los trofozoitos a la pirimetamina o a la sulfadiazina. Los anticuerpos específicos no influyen sobre la respiración, pero ésta se interrumpe inmediatamente al añadir el factor accesorio. Convendría realizar más estudios de este tipo, pues tal vez contribuyeran a mejorar la quimioterapia de las infecciones por trofozoitos y formas quísticas. Por otra parte, si se conociese mejor la composición química de los toxoplasmas podría ser más fácil encontrar un agente inmunizante eficaz.

3. VIRULENCIA Y OTROS FACTORES DE INFECCION Y RESISTENCIA

La virulencia de una determinada cepa de *Toxoplasma* se suele evaluar mediante pruebas de laboratorio en el ratón. Para obtener resultados significativos, las pruebas deben ser cuantitativas : cada grupo de ratones inoculados debe recibir un número conocido de parásitos viables dentro de un periodo de tiempo suficientemente breve para que la muerte de los parásitos en el medio de suspensión no perturbe los resultados. La

virulencia de la cepa se evalúa calculando la proporción de ratones en función del número de animales inoculados con cada una de las diluciones y de los días que transcurren entre la inoculación y la muerte. Evidentemente, hay que cerciorarse de que la muerte de los ratones ha sido provocada por los toxoplasmas. En cierta medida, los resultados se pueden expresar en forma de DL_{50} . En cualquier caso, habrá que determinar si ha habido seroconversiones entre los ratones supervivientes.

Las cepas virulentas para los ratones de laboratorio suelen serlo también para otros animales de experimentación, como el conejo, el cobayo y la paloma. Las cepas muy virulentas que matan al ratón en pocos días como la RH provocan infecciones mortales en el conejo, el cobayo y la paloma, con más o menos rapidez según el volumen del inóculo. El ratón, el cobayo, el conejo y la paloma suelen sobrevivir a la inoculación de una cantidad moderada de parásitos de las cepas menos virulentas, como la denominada « Beverley » por los autores americanos.¹

Aunque por este procedimiento se permite evaluar la virulencia, no hay que olvidar que esta propiedad es un fenómeno complejo en el que intervienen la capacidad invasora del parásito, la rapidez con que éste se reproduce y diversos factores propios del huésped. No se puede considerar virulenta a una cepa simplemente porque el material recién aislado provoque la muerte de los ratones inoculados, ya que no es posible evaluar en ese material las concentraciones de parásitos. La virulencia sólo se puede determinar cuantitativamente cuando es posible contar el número de microorganismos. Esta operación se debe hacer lo antes posible en los materiales recién aislados para poder evaluar después las modificaciones de la virulencia.

Algunos autores han observado en cepas recién aisladas en el cerdo y la oveja que la virulencia varía en función del huésped. Las cepas aisladas en el hombre pueden ser muy virulentas para el ratón, pero lo corriente es que su virulencia sea escasa. Las cepas aisladas en casos de toxoplasmosis congénita humana o animal pueden ser más virulentas por haber sufrido dos pases sucesivos en dos miembros de una misma especie.

La virulencia se puede aumentar mediante pases en diversos huéspedes (por ejemplo, pases continuos en ratones de laboratorio). El aumento de la virulencia puede ser súbito o gradual. En el laboratorio se han observado aumentos rápidos de la virulencia después de un único pase en la rata *Mastomys coucha* y en el tití (*Callithrix jacchus*). Los pases continuos en embrión de pollo o en cultivos tisulares parecen dar lugar a una relativa estabilización de la virulencia.

Es posible que el pase de un huésped de temperatura corporal relativamente elevada (v.g., un ave), a otro de temperatura inferior influya

¹ Esta cepa fue aislada por primera vez en Inglaterra por Beverley, que le dio el nombre de « Rabbit A ». Véase Beverley, J. K. A. (1959) *Nature (Lond.)*, **183**, 1348.

en la virulencia de la cepa. Este hecho podría estar relacionado con la producción de interferón, que puede variar en las cepas adaptadas a diferentes temperaturas. Estos fenómenos se han observado en las infecciones víricas pero todavía no en la toxoplasmosis.

Como se advirtió antes, la virulencia se puede medir en animales de laboratorio, pero la aparición de la enfermedad en otros animales y en el hombre depende de la resistencia relativa del huésped y de la virulencia del microorganismo para éste. No existe necesariamente una relación directa entre estos factores en el huésped de laboratorio y en el hombre y otros animales naturalmente infectados. El pollo, el perro, la oveja y otros animales adultos se muestran resistentes a la enfermedad aunque sufran la infección por toxoplasmas; así, antes de atribuir exclusivamente al *Toxoplasma* una epizootia de estos animales habrá que investigar la posibilidad de otras infecciones concomitantes. Entre los primates, el mono rhesus y el hombre parecen ofrecer gran resistencia a la enfermedad clínica. En el mono es muy poco frecuente que se manifieste la enfermedad aun cuando la infección esté causada por un gran número de parásitos, mientras que en el hombre la enfermedad es muy poco frecuente en comparación con la difusión de los anticuerpos anti-*Toxoplasma*. Las manifestaciones más graves se observan en los niños con infecciones congénitas, quizá por la deficiencia inmunológica del feto en comparación con el adulto o a causa del mencionado fenómeno del doble pase.

La resistencia natural de diversos animales puede deberse a la presencia en la sangre de un factor anti-*Toxoplasma* inespecífico y termolábil cuya existencia se ha podido demostrar *in vitro*. No se sabe si este factor influye de algún modo en el curso de la infección. Como la resistencia natural parece ir aumentando con la edad, es posible que exista una relación entre el envejecimiento y la aparición del factor sérico. La resistencia natural puede disminuir por la acción de infecciones concomitantes, como el moquillo o la anquilostomiasis en el perro, o por la administración de dosis elevadas de corticosteroides y otros agentes inmunosupresores.

En el hombre, la administración de corticosteroides en dosis terapéuticas no parece exacerbar las infecciones por toxoplasmas. En cambio, las dosis más elevadas administradas en unión de energicos fármacos inmunosupresores en los casos de transplante de órganos y en el tratamiento de las enfermedades malignas han provocado o reactivado la toxoplasmosis, de igual modo que el herpes o las virosis de inclusiones citomégálicas.

La infección por *T. gondii* confiere inmunidad, como lo demuestra la aparición de anticuerpos específicos y la supervivencia tras la reinfección experimental. Otra prueba de la inmunidad es que las mujeres que han tenido un hijo con toxoplasmosis congénita no vuelven a dar a luz

niños con esa afección. Sin embargo, la inmunidad conferida por la infección activa no siempre es completa; así, por ejemplo, los cobayos inmunizados con una cepa avirulenta de *T. gondii* sobreviven a la reinfección experimental con otra cepa muy virulenta que mata a los animales no inmunes, pero esta última puede encontrarse luego ampliamente diseminada por todo el organismo del animal. Por consiguiente, cuando se aíslan toxoplasmas en un animal de laboratorio no se puede asegurar que pertenezcan a la misma cepa que se empleó para la inoculación.

4. INFECCION HUMANA

La mayor parte de los casos de toxoplasmosis humana son subclínicos, pero también hay casos sintomáticos que pueden adoptar una de las siguientes formas :

1) Toxoplasmosis congénita, que es probablemente la forma más grave de la infección. El feto la adquiere en el curso de una infección primaria de la madre, asintomática o ligera, acompañada de parasitemia. El niño puede nacer muerto o presentar diversas combinaciones de los siguientes signos y síntomas : erupción, fiebre, hepatoesplenomegalia, púrpura, ictericia, lesiones del sistema nervioso central y destrucción de ciertas zonas retinianas. Todas estas lesiones pueden existir en el momento del nacimiento o aparecer semanas o meses después. Una vez producida la destrucción de un tejido (v.g., cerebral u ocular), la lesión ya no puede regresar. Muchos niños sólo sufren trastornos ligeros y pueden crecer y desarrollarse normalmente, pero a veces la incapacidad no se manifiesta hasta algunos años después del nacimiento.

La mujer que ha tenido un hijo con toxoplasmosis congénita puede estar segura de que no volverá a sucederle lo mismo en embarazos ulteriores. Por otra parte, una mujer que ha sufrido una toxoplasmosis aguda con producción de anticuerpos antes de quedar embarazada no corre riesgo alguno de tener hijos con infección congénita.

2) Un síndrome benigno de infección adquirida, caracterizado por una linfadenopatía. En algunos países se atribuye a la toxoplasmosis hasta un 15 % de las linfadenopatías de origen desconocido.

3) Un proceso más grave, con fiebre, erupción cutánea, malestar, dolores musculares, neumonía, miocarditis y meningoencefalitis. El enfermo puede presentar uno cualquiera de esos síntomas o una combinación de ellos. Por fortuna, estos casos son poco frecuentes.

4) Uveítis, frecuente en la toxoplasmosis congénita y generalmente bilateral. A veces se presenta en el curso de una infección adquirida después del nacimiento, pero su incidencia real se desconoce.

5) Aborto, aun cuando no está demostrado que la infección por *Toxoplasma* sea una causa importante de abortos espontáneos. Si fuera cierto que la toxoplasmosis provoca el aborto, éste se presentaría como un accidente aislado en la vida de la mujer, como complicación de una infección primaria aguda. Es muy importante pues proseguir el estudio de este problema con el máximo rigor posible.

6) Toxoplasmosis difusa, observada a veces en sujetos tratados con medicamentos inmunosupresores o afectos de una inmunopatía. En estos casos hay que administrar al enfermo una quimioterapia específica e independiente del tratamiento que exija su problema fundamental.

5. LA INFECCION EN LOS ANIMALES DOMESTICOS Y SALVAJES

El *Toxoplasma gondii* se aisló por primera vez en el roedor *Ctenodactylus gundi* y después en conejos y perros, muchos años antes de que se descubriese en el hombre. Los datos obtenidos en regiones muy diversas permiten afirmar que se trata de un parásito con una distribución geográfica muy amplia, que puede encontrarse en muchas especies de vertebrados de sangre caliente y multiplicarse en cualquiera de las células nucleadas de éstos. Los ratones de laboratorio son muy susceptibles a la infección y siguen siendo la especie de elección para el aislamiento del toxoplasma. No se ha encontrado ninguna especificidad de huésped significativa ni tampoco ningún animal, ni siquiera entre los primates no humanos, que sea resistente a la infección por *Toxoplasma* si posee anticuerpos séricos.

La toxoplasmosis animal es muy semejante a la humana. Casi todas las manifestaciones clínicas observadas en el hombre se han podido encontrar también en las aves y en otros animales. Se ha demostrado la existencia de infecciones congénitas en el ratón, el perro, el cerdo, la vaca, la oveja, el gato y otros mamíferos. En el animal, tanto las infecciones congénitas como las adquiridas suelen ser asintomáticas, pero pueden manifestarse por abortos o por lesiones fetales. Con menos frecuencia se observan infecciones agudas generalizadas y mortales, caracterizadas por fiebre, anorexia, letargia, disnea, linfadenopatía, hepatosplenomegalia, iritis, vómitos, coriorretinitis, cianosis y trastornos neurológicos. En diversos animales se producen abortos, partos con feto muerto y partos prematuros. En la oveja, el visón y el cerdo (y con menor frecuencia en el perro y en otros animales domésticos) la enfermedad es causa de abortos, partos con feto muerto y mortalidad neonatal elevada. Los abortos provocados por la toxoplasmosis tienen gran importancia económica

en Nueva Zelandia y en Inglaterra por las pérdidas que provocan en el ganado lanar, mientras que en el Japón la toxoplasmosis congénita o adquirida origina pérdidas similares en el ganado porcino. Es posible que otros países sufran daños semejantes.

En la toxoplasmosis animal pueden encontrarse manifestaciones patológicas semejantes a casi todas las lesiones observadas en la infección humana. En el animal, la parasitemia es constante en las infecciones agudas, pero puede ser muy poco intensa en los casos crónicos. La destrucción celular está causada por la penetración directa de parásitos proliferantes durante la fase activa de la enfermedad, pero a medida que se desarrollan los anticuerpos se van formando quistes de paredes argirófilas. Las lesiones secundarias pueden deberse a la rotura de células huéspedes que contienen toxoplasmas o a factores desconocidos que permiten la salida de los micro-organismos enquistados.

Las lesiones varían desde las necrosis graves hasta las proliferaciones granulomatosas de mononucleares y linfocitos. Las infecciones asintomáticas se caracterizan por la presencia de quistes que no provocan ninguna reacción visible del huésped y que pueden persistir durante toda la vida del animal.

Los toxoplasmas se pueden aislar en casi todos los órganos : cerebro, diafragma, miocardio, tejido linfoide, pulmón, ovario, útero y placenta. Pueden encontrarse también parásitos viables en la sangre, la leche, las heces, el esputo, el vómito, la saliva, el flujo vaginal y a veces en la orina y el semen de animales con infecciones agudas declaradas. La infección puede llegar al hombre a consecuencia de la diseminación del *Toxoplasma* por los animales y por algunos de sus parásitos nematodos (*Toxocara cati* en el gato y *Metastrongylus apri*, parásito pulmonar del cerdo) así como por la presencia de microorganismos en la carne, la leche, los huevos y los órganos comestibles. (En las secciones 6.1.1, 6.1.2 y 6.1.3 se estudia la transmisión por huevos de nematodos y heces de animales.)

La prueba de coloración es suficientemente específica y sensible (véase la sección 7.2) para medir cuantitativamente los anticuerpos séricos anti-*Toxoplasma* en los vertebrados de sangre caliente. Un resultado positivo indica que el animal ha estado en contacto con toxoplasmas y que, probablemente, éstos persisten en su organismo. Más recientemente, las pruebas de hemaglutinación han demostrado la frecuencia de la infección en el animal. La prueba intradérmica se ha utilizado para descubrir la infección en el cerdo.

Desde los puntos de vista clínico, patológico y epidemiológico, el *T. gondii* se comporta con notable uniformidad en sus numerosas especies huéspedes.

6. EPIDEMIOLOGIA

Numerosos estudios han demostrado que las toxoplasmosis afectan al hombre y a otros vertebrados de sangre caliente en todo el mundo, con la posible excepción de la Antártida; ahora bien, la frecuencia de estas infecciones varía considerablemente de unos países a otros e incluso dentro de un mismo país. Habrá que intensificar estos estudios para conocer mejor la ecología de las toxoplasmosis; este conocimiento, además de su importancia intrínseca, permitirá seleccionar zonas idóneas para el estudio de problemas concretos en relación con esta enfermedad. Por lo que hasta ahora se sabe, el único caso de contagio directo de hombre a hombre parece ser la transmisión de la infección primaria de la madre al feto. Por otra parte, nada indica que la infección se transmita habitualmente de las aves y otros animales al hombre por un mecanismo distinto de la ingestión. La carne y, con mucha menor frecuencia, los huevos pueden contener quistes de *Toxoplasma*, de forma que los carnívoros y los omnívoros pueden adquirir la infección al comerlos; en cambio, se desconoce totalmente la vía de infección de los herbívoros, problema que convendría investigar como merece.

El valor de los estudios epidemiológicos depende de la especificidad y la sensibilidad de los métodos que se emplean y de la validez de la muestra examinada. A condición de tener bien en cuenta estas limitaciones, sobre cuya importancia nunca se insistirá bastante, el estudio intensivo de casos aparentemente agrupados y de ciertos factores como el clima, la altitud, la situación socioeconómica, la edad y el sexo puede proporcionar una información muy valiosa.

6.1 Transmisión por helmintos

Recientes estudios sobre la transmisión del *T. gondii* por los huevos de *Toxocara cati* presentes en las heces de los animales infectados han permitido comprender mejor la epidemiología de la toxoplasmosis. En las secciones siguientes se describen brevemente los resultados de esos estudios, iniciados por Hutchison en 1965, y los de otros análogos.

6.1.1 Experiencias con *Toxocara cati* y otros nematodos

En sus primeros trabajos, Hutchison¹ observó que si los gatos infectados por *Toxocara* comían durante cinco días sucesivos ratones con quistes de *T. gondii* en sus tejidos, al cabo de ese tiempo eliminaban por la heces huevos del nematodo capaces de infectar por vía oral a ratones

¹ Hutchison, W. (1965) *Nature (Lond.)*, **206**, 961; (1967) *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, **61**, 80.

indemnes. Estos huevos, que sólo se eliminaban de 5 a 30 días después de la ingestión de quistes de *T. gondii* por el gato, tenían las siguientes características : 1) no eran capaces de transmitir la infección hasta que se embrionaban, es decir, hasta 14 a 21 días después de haber sido eliminados en las heces del gato; 2) conservaban su poder infectante durante 17 meses; 3) se podían recoger por flotación en suero salino y sulfato de zinc y conservar en agua, y 4) conservaban su infecciosidad después de pasar por una solución de hipoclorito sódico al 5 %.

Jacobs y Melton¹ han confirmado esos resultados en un estudio sobre 35 gatos vagabundos naturalmente infectados por *Toxocara cati* y cuyos sueros eran positivos a la prueba de coloración; mediante la recogida de los huevos presentes en las heces de los gatos, y también por disección de vermes adultos, dichos autores pudieron observar que 1) las muestras procedentes de dos gatos provocaban por vía oral la infección del ratón; 2) los huevos se hacían infecciosos al cabo de 21 días de conservación y seguían siéndolo durante 7 meses; el pase por la solución de hipoclorito sódico al 5 % no destruía su infecciosidad, y 3) en experiencias análogas practicadas con *Toxocara canis* en el perro no se logró la infección del ratón.

Dubey,² además de corroborar las observaciones precedentes, hizo las siguientes :

1) El formol al 1 % destruye la infecciosidad de los huevos recién embrionados, pero si éstos se conservan durante 100 días en agua soportan la acción del formol sin perder su poder infectante durante un periodo que puede llegar a siete días.

2) La acción de una solución de hipoclorito sódico al 5 % durante 1 hora a 37° C destruye las membranas externas de huevos embrionados; después de lavar cuidadosamente para eliminar el hipoclorito sódico y de destruir la membrana vitelina que rodea la larva por agitación con arena y agua, las larvas liberadas provocan la infección de los ratones cuando se les inoculan por vía subcutánea.

3) Aunque bastan cuatro huevos para provocar una infección en el ratón, parece existir una relación cuantitativa entre el número de huevos administrados y el número de quistes que se forman en el ratón (cuatro huevos dieron lugar a 48 quistes y 500 a 738 quistes).

4) Al menos el 12,5 % de los huevos se mostraron infecciosos.

Rommel y cols.,³ valiéndose de técnicas semejantes a las de Hutchison, trataron de transmitir *T. gondii* por medio de huevos de *Toxocara*

¹ Jacobs, L. y Melton, M. L. (1966), citados por Jacobs, L. (1967) *Advanc. Parasit.*, 5, 1.

² Dubey, J. P. (1968), *Vet. Bull.*, 38, 495.

³ Rommel M. y Cols. (1968) En : *Proceedings of the Eighth International Congress on Tropical Medicine and Malaria, Teherán.*

cati recogidos de 6 a 22 días después de su administración inicial al gato. La transmisión fracasó con las siguientes combinaciones de nematodos y huéspedes: *Toxascaris leonina* en el gato; *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Chabertia ovina* y *Oesophagostomum venulosum* en la oveja; *Ascaris suum*, *Oes. quadrispinulatum* y *Oes. dentatum* en el cerdo; *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma caninum* y *Uncinaria stenocephala* en el perro; *Ascaridia galli* y *Heterakis gallinae* en la gallina y *Syphacia obvelata* en el ratón.

Tsunoda¹ obtuvo resultados positivos administrando *T. Gondii* a cobayos previamente infectados con el parásito pulmonar *Metastrongylus apri*; entre 5 y 15 días después de la administración del toxoplasma se recogieron los parásitos de los pulmones de los cobayos, se lavaron y homogeneizaron cuidadosamente. El 24% de los ratones inoculados con los huevos contrajo la infección. Tsunoda ha aislado también *T. gondii* en un pequeño número de huevos extraídos de pulmones de cerdos.

6.1.2 Experiencias con otros helmintos

Otilio y cols.² han efectuado experiencias análogas con ratas jóvenes, a cada una de las cuales administraron 50 huevos de *Hymenolepis nana fraterna*. Cuando los huevos empezaron a aparecer en las heces (al cabo de 1 ó 2 meses) infectaron a los animales con *T. gondii*, por vía oral o por inyección intraperitoneal. A continuación, recogieron los huevos, los lavaron, los trataron durante 10 minutos con formol al 10% y timerosal, los volvieron a lavar y los homogeneizaron. La administración oral de los huevos a 15 ratones provocó la infección en uno de ellos, mientras que los huevos inyectados por vía intraperitoneal a otro grupo de 15 ratones infectaron a seis. También se encontró un cestodo adulto infectado.

6.1.3 Pruebas morfológicas de la infección en los helmintos

Si se admite que los toxoplasmas son esporozoos, lo lógico es que tengan una fase evolutiva sexuada en el huésped invertebrado. Aunque hasta ahora no se haya demostrado la presencia de *T. gondii* ni en los adultos ni en los huevos de *Toxocara cati*, ello quizá se deba a que adoptan formas muy distintas de las que se observan en los vertebrados. En vista de la reciente demostración por microscopía electrónica de *Histomonas* en los ovocitos de *Heterakis*, quizá fuera conveniente aplicar esta técnica al estudio de los toxoplasmas.

¹ Tsunoda, K. (1968), comunicación inédita presentada a la 66ª Reunión General de la Sociedad Japonesa de Ciencias Veterinarias.

² Otilio, J., Machado, L. Said Silva, De Pinho, A. L. y Gomez, F. J. R. (1967) *O Hospital*, 72, 1161.

6.2 Experiencias sin helmintos¹

Jacobs y Melton² han observado que las heces de dos gatos aparentemente exentos de huevos de *Toxocara cati*, pero infectados con *T. gondii* del modo antes descrito, provocaban también la infección del ratón. Hutchison,³ después de administrar *T. gondii* a 21 gatos exentos de *Toxocara cati*, observó que las heces de dos de ellos seguían siendo infecciosas para el ratón después de pasarlas a través de un filtro de 35 μ y tratarlas con hipoclorito sódico al 5 %.

6.3 Importancia de las recientes observaciones

Ofrecen especial interés los siguientes puntos :

1) El *T. gondii* se puede transmitir experimentalmente por : a) huevos de *Toxocara cati* procedentes de gatos infectados con *T. gondii*; b) heces de gatos infectados con *T. gondii* y exentas de huevos de *Toxocara cati*; c) huevos de *Metastrongylus apri* procedentes de animales infectados con *T. gondii*, y d) huevos de *Hymenolepis nana* procedentes de animales infectados con *T. gondii*.

2) Los huevos de nematodos o las heces del huésped se hacen infectantes en el curso de un periodo comprendido aproximadamente entre los 4 y los 30 días siguientes a la ingestión de *T. gondii* por el huésped vertebrado. Sólo los huevos embrionados son infecciosos; unos 14 días después de haber pasado a las heces adquieren la capacidad infectante y la conservan hasta 17 meses. La infecciosidad de los huevos persiste tras el tratamiento con solución de hipoclorito sódico o de formol. La infección de las heces (exentas de *Toxocara cati*) tampoco desaparece tras un tratamiento similar y los microorganismos atraviesan los filtros de 35 μ .

3) Las larvas de *Toxocara cati*, bien lavadas y liberadas de sus envolturas y membranas, transmiten la infección por inoculación.

4) La proporción de infecciones en los huevos de vermes infectados es elevada, lo que hace pensar que los toxoplasmas tienen una fase reproductiva en el huésped invertebrado.

¹ Las observaciones publicadas en diversas revistas desde que se celebró la reunión reseñada en este informe han abierto nuevas perspectivas a toda la teoría de la transmisión por helmintos. Con el acuerdo de los participantes en la reunión, esas nuevas informaciones se han resumido en el addendum de la pág. 33 (Nota de la redacción).

² Jacobs, L. y Melton, M. L. (1966), citados por Jacobs, L. (1967) *Advanc. Parasit.*, 5, 1.

³ Hutchison, W. (1969) Datos inéditos.

6.4 Transmisión por artrópodos

La posibilidad de que *T. gondii* se transmita por artrópodos hematófagos ha sido muy estudiada, pero sólo se han obtenido resultados positivos en las garrapatas. En una colonia de *Ornithodoros moubata* criada en laboratorio se descubrieron algunos ejemplares naturalmente infectados por *Toxoplasma*.¹ Se trataba de un lote de garrapatas que 45 días antes habían picado a cobayos aparentemente sanos. Estas garrapatas, trituradas, homogeneizadas e inyectadas por vía intraperitoneal provocaron la infección en el ratón. También se observó la infección de ratones por picadura de garrapatas. Un mes más tarde, las mismas garrapatas habían perdido su poder infectante.

También se ha logrado infectar experimentalmente a otro grupo de garrapatas de una colonia exenta de *Toxoplasma*, dejando que picaran a ratones con una infección aguda. Estas garrapatas transmitieron después la infección a otros ratones a los que picaron 13 días más tarde. El pase del toxoplasma por la garrapata parece disminuir su virulencia, pero bastan uno o más pases ciegos en el ratón para restablecerla al nivel original.

Todos los experimentos antes descritos se realizaron a la temperatura ambiente.

7. METODOS DE DIAGNOSTICO

7.1 Observación directa del toxoplasma

Se puede buscar directamente el toxoplasma en los tejidos y en los líquidos orgánicos mediante las técnicas de tinción histológica corrientes o de inmunofluorescencia. Un observador experimentado puede descubrir el parásito incluso en preparaciones no teñidas. Como comprobación, sobre todo cuando se utilizan pruebas de inhibición de la inmunofluorescencia, conviene practicar ensayos de aislamiento del microorganismo siempre que sea posible. En estos últimos se deben mantener y conservar las muestras originales a 4° C.

Para la inoculación del ratón se pueden utilizar diversos tejidos (ganglios linfáticos, fragmentos de amígdalas, muestras de carne digerida por enzimas, etc.), así como líquidos orgánicos y piezas de autopsia. La prueba consiste en inocular a ratones blancos de unas tres semanas, criados en laboratorio, en buena salud y de sensibilidad comprobada al *Toxoplasma*, una dosis intraperitoneal de 0,5 a 1,0 ml de una suspensión tisular al 20 %. La misma operación se efectúa simultáneamente en un

¹ Castellani-Pastoris, M. (1969) *Parassitologia* (en prensa).

grupo testigo de ratones. Si aparece exudado peritoneal, durante la primera semana se podrá demostrar en él la presencia de *Toxoplasma*. A las seis semanas de observación se practica la prueba de coloración en sangre tomada de la cola de los ratones supervivientes y, si el resultado es positivo, se buscarán quistes en el cerebro; si es negativo, no es necesario continuar los pases ciegos.

7.2 Prueba de coloración

La gran experiencia adquirida con la prueba de coloración ha demostrado que se trata de una prueba sensible y específica de la existencia de anticuerpos anti-*Toxoplasma* tanto en el hombre como en los animales. Normalmente se obtienen resultados reproducibles, con tal de que se cumplan ciertas condiciones, como pasa con todas las pruebas serológicas. Dichas condiciones son las siguientes :

1) La cristalería del laboratorio debe estar perfectamente limpia y sin restos de detergente.

2) Antes de diluirlos para la prueba, todos los sueros humanos se deben inactivar a 56° C durante 30 minutos y todos los sueros de mamíferos y aves a 60° C durante 20 minutos.

3) El factor accesorio del suero debe estar exento de anticuerpos antitoxoplásmicos y desprovisto de toda actividad antitoxoplásmica termolábil. Conservado a una temperatura que no pase de -20° C, su actividad persiste durante dos o tres meses; pero si se conserva a -70° C o liofilizado la actividad dura hasta un año o más. La actividad del factor accesorio conservado debe determinarse periódicamente.

4) Los ratones deben ser de tres semanas y estar criados en laboratorio, sanos y sin infecciones. A cada animal se le administrarán por vía intraperitoneal de 20 000 a 200 000 gérmenes (de preferencia de la cepa RH). Entre 48 y 72 horas después se recogerá el exudado peritoneal, que en estos momentos será líquido y rico en parásitos extracelulares intactos y virulentos. Estos gérmenes se tiñen bien y uniformemente con el azul de metileno alcalino y dan pruebas de movilidad en el microscopio de contraste de fases. La concentración de parásitos utilizada para la prueba se normalizará por recuento. Para la lectura de la reacción lo mejor será que haya de 10 a 20 parásitos por campo.

5) La prueba se efectúa añadiendo a cada dilución de suero un volumen igual de mezcla *Toxoplasma*-factor accesorio; los tubos se llevan luego al baño de María a 37° C durante una hora y después se agrega a cada uno de ellos una gota de solución de azul de metileno amortiguada a pH 11 (recién preparada a partir de una solución madre de alcohol saturada). Si se utiliza el microscopio de contraste de fases para ver la

reacción, el azul de metileno se reemplazará por una gota de formol al 4%. En cada prueba se incluirá un testigo negativo y un suero humano positivo de título conocido.

Se considerará que el título del suero problema es la dilución en la cual un 50% de los parásitos no se colorean o aparecen modificados cuando se observan con microscopio de contraste de fases. Habrá que especificar si el título se expresa en función de la dilución inicial o de la dilución final, que es la preferible. Se ha descrito una microtécnica de esta prueba que es especialmente útil en las encuestas epidemiológicas.

En 1967, el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos adoptó «la preparación de suero humano como patrón internacional de suero antitoxoplasmático» y definió la unidad internacional de suero antitoxoplasmático como «la actividad correspondiente a 0,090967 mg del patrón internacional».¹

7.3 Prueba de fijación del complemento

La prueba de fijación del complemento, específica y relativamente sensible, está siendo en la actualidad muy estudiada a raíz de la introducción de nuevos métodos de preparación de antígenos dotados de diversas características. Pero aún habrá que estudiar más este problema si se quiere conocer la utilidad relativa de los antígenos preparados por diferentes técnicas.

La prueba de fijación del complemento puede servir para corroborar los resultados de la prueba de coloración, si bien los anticuerpos descubiertos por medio del «antiguo» antígeno soluble aparecen más despacio que los de la prueba de coloración y, en general, desaparecen en unos dos años.

7.4 Prueba de hemaglutinación indirecta

La prueba de hemaglutinación indirecta (HI) es sensible y específica; cierto es que se ha observado una débil reacción cruzada con *Besnoitia jellisoni*, pero ésta sólo se produce con los sueros obtenidos experimentalmente en el conejo. La prueba de HI requiere un antígeno preparado minuciosamente con suspensiones de parásitos exentas de cualquier otro germen y que debe conservarse congelado o liofilizado. En general, el paralelismo cuantitativo con la prueba de coloración es bastante satisfactorio, pero la prueba de HI exige una normalización cuidadosa en cada laboratorio.

En general, los títulos de HI se hacen positivos más tarde y aumentan más despacio que los de la prueba de coloración, tanto en los

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1968, N° 384, pág. 18.

casos de linfadenopatía aguda como en los de toxoplasmosis congénita. Si se estudiara más a fondo la preparación del antígeno y la concentración idónea de hematíes tal vez se podría mejorar la sensibilidad de la prueba para los anticuerpos, sin disminuir su especificidad. Mientras no se consiga esto no se podrá emplear la prueba de HI como único método de diagnóstico en los casos sospechosos de toxoplasmosis activa congénita o adquirida. En la actualidad, la HI es útil para el diagnóstico de ciertas infecciones crónicas como la toxoplasmosis ocular, mientras que en las infecciones agudas sirven de complemento a la prueba de coloración, ya que los anticuerpos HI aparecen con más lentitud. También se puede emplear con buenos resultados en las encuestas seroepidemiológicas.

7.5 Prueba de inmunofluorescencia indirecta

Desde que empezó a utilizarse la inmunofluorescencia indirecta para el diagnóstico de diversas enfermedades infecciosas microbianas, cada vez son más los laboratorios clínicos que disponen del material necesario para practicarla. Sería interesante pues adaptarla al diagnóstico de la toxoplasmosis, sobre todo cuando la prueba de coloración es impracticable. En cierto número de informes se dan datos favorables sobre la sensibilidad y la especificidad de esta prueba, así como sobre la reproducibilidad de sus resultados. Los reactivos necesarios son fáciles de obtener y no exigen ninguna preparación en los laboratorios utilizadores, ya que el antígeno fijado por el formol se mantiene estable sobre el portaobjeto o en suspensión durante un mínimo de tres a cuatro meses y la globulina anti-humana marcada con fluoresceína puede obtenerse sin dificultad.

Como la prueba de coloración mide los anticuerpos formados frente a los antígenos superficiales del toxoplasma, teóricamente la prueba de la fluorescencia debe medir los mismos anticuerpos.

El método es aún demasiado nuevo para que se puedan sacar conclusiones definitivas sobre la relación entre los títulos y las diversas fases de la infección o de la evolución clínica. Así pues, estos aspectos deberán estudiarse comparativamente en distintos laboratorios por medio de técnicas normalizadas. Convendría en particular establecer con precisión los puntos finales de las titulaciones con sueros de prueba normalizados.

7.6 Evaluación de las pruebas serológicas

Antes de emplear una nueva prueba de diagnóstico es necesario comparar minuciosamente sus resultados con los obtenidos por otros métodos ya conocidos. También hay que estudiar los resultados de la prueba en las diversas fases de la enfermedad, en casos comprobados de infección humana y en animales de laboratorio. Si es posible, estas evaluaciones deben comprender ensayos con el patrón internacional de suero antitoxoplasmático.

7.7 Utilización de las pruebas serológicas

De todas las pruebas serológicas previstas para el estudio de la toxoplasmosis, sólo cuatro (coloración con azul de metileno, fijación del complemento, hemaglutinación indirecta e inmunofluorescencia indirecta) se han estudiado a fondo desde los puntos de vista diagnóstico y seroepidemiológico.

La prueba más empleada es la de coloración, descrita originalmente por Sabin y Feldman.¹ Sin embargo, sus dificultades técnicas han obligado a buscar y evaluar otros métodos.

La prueba de fijación del complemento no se ha extendido mucho en el diagnóstico de la toxoplasmosis. Aunque se considera que es interesante, los anticuerpos que reaccionan con el antígeno soluble son distintos de los que intervienen en la prueba de coloración; no sólo aparecen más tarde sino que además tienen tendencia a desaparecer, mientras que la prueba de coloración sigue siendo positiva. La reactividad de la prueba de fijación del complemento parece estar influida por el tipo de antígeno empleado. De todas formas, es posible que esta técnica se difundiese más si se introdujeran en ella ciertos perfeccionamientos y, sobre todo, si se consiguieran mejores antígenos.

La prueba de la hemaglutinación indirecta, descrita por Jacobs y Lunde² en 1957, se ha empleado tanto para el diagnóstico como para los estudios seroepidemiológicos. Algunas de las dificultades que ofrece se han superado gracias al empleo de hematíes de carnero unidos al antígeno por diazotación y fijados por medio de una solución alcohólica de formol. Esta técnica tiene el inconveniente de que, al parecer, no permite descubrir los anticuerpos al comienzo de la fase aguda de la enfermedad.

La prueba de la inmunofluorescencia fue descrita inicialmente por Goldman³ en 1957 como una técnica de inhibición. Pero como en esta forma no dio resultados satisfactorios, fue reemplazada por la prueba indirecta. Esta última ofrece interesantes posibilidades para el diagnóstico de la toxoplasmosis, ya que proporciona resultados semejantes a los de la prueba de coloración.

Además de estas cuatro técnicas se han propuesto diversas pruebas de aglutinación y de floculación. En 1959, Fulton y Turk⁴ describieron una prueba de aglutinación directa en la que se utilizan como antígeno toxoplasmas muertos y purificados. Siim y Lind en 1960⁵ y Denis en 1967⁶ describieron a su vez técnicas basadas en la floculación de par-

¹ Sabin, A. B. y Feldman, H. A. (1948) *Science*, **108**, 660.

² Jacobs, L. y Lunde, M. N. (1957) *J. Parasit.*, **43**, 308.

³ Goldman, M. (1957) *J. exp. Med.*, **105**, 557.

⁴ Fulton, J. D. y Turk, J. L. (1959) *Lancet*, **2**, 1068.

⁵ Siim, J. y Lind, K. (1960) *Acta path. microbiol. scand.*, **50**, 445.

⁶ Denis, C. (1967) *Path. et Microbiol. (Basel)*, **30**, 981.

tículas acrílicas, mientras que Engelbrecht¹ describió una prueba de floculación en portaobjeto en la que se utilizan toxoplasmas rotos por ultrasonidos. Aun cuando la sensibilidad de estas reacciones es buena, su especificidad, sobre todo a títulos elevados, no es todo lo perfecta que sería de desear. Con todo, por tratarse de técnicas rápidas convendría estudiarlas más a fondo con miras a mejorar su utilidad para el diagnóstico.

7.8 Intradermorreacción

La intradermorreacción, basada en una reacción cutánea tardía, se hace positiva a los pocos meses de la infección por el *Toxoplasma* (pero más tarde que las pruebas serológicas) y, probablemente, la positividad se mantiene durante toda la vida del sujeto. Se utiliza con los siguientes fines :

1) Para determinar, desde el punto de vista epidemiológico, la proporción de una población que ha estado en contacto con el toxoplasma. A fin de conocer mejor la epidemiología de la toxoplasmosis convendría practicar esta prueba en unión de las actualmente utilizadas para descubrir diversas infecciones por medio de encuestas en regiones remotas.

2) Como prueba de detección en los procesos oculares crónicos, así como al comienzo del embarazo. En el primer caso, una reacción positiva indica que habrá que tener en cuenta la toxoplasmosis en el diagnóstico diferencial, mientras que un resultado negativo hará pensar que las lesiones oculares obedecen a otra causa, a menos que otras técnicas demuestren la existencia de una infección reciente. Una prueba cutánea positiva al comienzo del embarazo indicará que la mujer ha estado expuesta al *Toxoplasma* antes de concebir, en cuyo caso es poco probable que tenga un hijo con toxoplasmosis congénita; naturalmente, la prueba no excluye en modo alguno la posibilidad de otros tipos de lesiones congénitas.

3) Para determinar la intervención del toxoplasma en la etiología de la linfadenitis. En los casos muy recientes, una intradermorreacción positiva excluye probablemente la toxoplasmosis, mientras que un resultado negativo sólo indica que habrá que recurrir a las pruebas serológicas para poner de manifiesto una infección toxoplasmática reciente.

4) Para la investigación de la toxoplasmosis latente en el cerdo.

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

¹ Engelbrecht, E. (1965) *Path. et Microbiol. (Basel)*, **28**, 907.

Los antígenos para la intradermorreacción pueden obtenerse de diversos productos: exudado peritoneal de ratones infectados por vía intraperitoneal, membranas corioalantoideas de huevos embrionados infectados, cultivos tisulares infectados, etc. La potencia antigénica de todos estos productos varía probablemente según el número de parásitos y la proporción de material inerte que contengan. Algunos autores han utilizado antígenos previamente pasados por autoclave a 110 °C y que apenas contienen bacterias o virus extraños, mientras que otros emplean antígenos tratados químicamente, en cuyo caso importa más excluir la presencia de gérmenes extraños. El método de preparación del antígeno puede influir en su estabilidad; así, por ejemplo, los antígenos pasados por autoclave se mantienen estables durante más tiempo, incluso a la temperatura ambiente, si se conservan con fenol.

Para obtener resultados comparables en el hombre es necesario normalizar los antígenos. La normalización se puede efectuar en cobayos previamente sensibilizados por inyección repetida del antígeno en excipiente oleoso o comparando en sujetos de reactividad demostrada los efectos de diversas diluciones del antígeno que se va a titular con los de un antígeno conocido. Paralelamente se utilizarán preparaciones testigo.

También será necesario establecer criterios de uniformidad para los antígenos y normas aplicables a su preparación y a las pruebas de inocuidad. Por último, convendría asimismo obtener más información sobre la relación existente entre la reactividad cutánea y la evolución de la infección toxoplásmica en el hombre y en los animales.

8. TRATAMIENTO

La mayor parte de los casos de infección humana por toxoplasmas son asintomáticos y, por consiguiente, no reciben tratamiento. El caso del sujeto que sufre un accidente de laboratorio que obliga a instituir un tratamiento profiláctico puede considerarse como una excepción (véase la sección 9.2).

Hay indicios de que las sustancias quimioterápicas que se han recomendado para el tratamiento de la toxoplasmosis actúan sobre los trofozoitos, pero apenas afectan a los quistes.

8.1 Toxoplasmosis congénita

La combinación terapéutica más empleada es la asociación de pirimetamina y sulfadiazina (véanse las dosis en la sección 9.3). Si el tratamiento se inicia después del comienzo clínico de la enfermedad, las reacciones serológicas no se modifican.

Nada permite suponer que la administración de agentes quimioterápicos a los recién nacidos con toxoplasmosis congénita influya de algún modo en el curso de la enfermedad. A lo más que se puede aspirar es a frenar la aparición de ulteriores lesiones tisulares. Toda decisión sobre la institución de un tipo u otro de tratamiento habrá de basarse en las circunstancias personales y, si en cualquier caso se decide iniciar la terapéutica, habrá que advertir antes a la familia que es muy poco probable que se consiga una mejoría importante.

8.2 Toxoplasmosis adquirida

Los casos clínicamente manifiestos casi nunca requieren más que un tratamiento de sostén. Entre los muy diversos signos y síntomas que se pueden presentar, los que más claramente indican la necesidad de la quimioterapia son la meningoencefalitis y la miocarditis. Estos síntomas se acompañan con frecuencia de erupciones cutáneas difusas. Una vez iniciado el tratamiento debe proseguirse por lo menos durante dos semanas y en la mayor parte de los casos durante más de cuatro.

8.3 Uveítis toxoplásmica

La uveítis toxoplásmica exige especial atención, ya que puede conducir a la ceguera. Apenas se sospeche la existencia de una uveítis se tomará una muestra de suero para análisis y se iniciará el tratamiento, que podrá interrumpirse si no se encuentran anticuerpos en el suero; en caso contrario, se proseguirá durante dos semanas por lo menos. Como algunas de las manifestaciones de la enfermedad son de carácter alérgico, el tratamiento se puede completar con esteroides, sobre todo si se descubre alguna lesión activa cerca de una mácula.

8.4 Inmunopatía

A fin de descubrir cuanto antes la aparición de una toxoplasmosis, se vigilará de cerca a todos los sujetos que, por cualquier razón, reciban un tratamiento inmunosupresor o padezcan alguna inmunopatía. Siempre que esté indicado, al tratamiento del proceso fundamental se añadirá la quimioterapia antitoxoplásmica.

8.5 Toxoplasmosis animal

A veces es conveniente tratar a los animales enfermos, sobre todo cuando se declara una enzootia entre especies domésticas. Como tratamiento se ha propuesto la asociación de sulfamonometoxina y pirime-

tamina, de preferencia a la de sulfadiacina y pirimetamina. Además, se ha observado que la combinación de pirimetamina y 2-sulfamoil-4,4'-diaminodifenilsulfona es eficaz contra los quistes. Convendría realizar más ensayos terapéuticos en el animal por el método de doble anonimato.

8.6 Evaluación

Como la toxoplasmosis sintomática aguda es relativamente rara en el hombre, parece poco probable que puedan hacerse ensayos terapéuticos en condiciones de doble anonimato. Por razones obvias, todavía será más difícil hacer estos estudios en los recién nacidos con toxoplasmosis congénita. En cambio, se ha propuesto y utilizado la quimioterapia y otros métodos terapéuticos para tratar numerosas afecciones clínicas consideradas como manifestaciones de la toxoplasmosis crónica. En estos casos, relativamente frecuentes y en los que la vida del enfermo realmente no pelagra, los métodos de doble anonimato permiten hacer evaluaciones precisas de las que podrán sacarse conclusiones sobre la reacción al tratamiento y también sobre la etiología de la enfermedad.

9. MANTENIMIENTO DEL PARASITO EN EL LABORATORIO

9.1 Mantenimiento

Para mantener el *Toxoplasma gondii* en el laboratorio pueden utilizarse diversos procedimientos, de los que el más empleado es el pase repetido por ratones criados en el laboratorio y exentos de infección o por huevos embrionados. Otro procedimiento eficaz es el pase en serie por cultivos tisulares. En el ratón, las cepas avirulentas se pueden conservar sin necesidad de pases mientras el animal viva y los quistes se pueden recuperar fácilmente en el cerebro. También en la rata es posible mantener las cepas virulentas durante un año o más, aunque a veces sea difícil recuperar los microorganismos en esta especie. Siempre se deben utilizar ratas jóvenes. En cualquier caso, todos los animales deben proceder de un grupo seronegativo y exento de *Toxoplasma*.

La virulencia parece aumentar con los pases repetidos en el ratón de laboratorio. Unas veces este aumento es súbito y otras gradual. Se ha observado un aumento rápido de la virulencia en los pases por determinados animales, como la rata *Mastomys coucha*, el tití y el roedor norteafricano *Ctenodactylus gundi*. En los cultivos tisulares y en los huevos embrionados la virulencia parece mantenerse a su nivel original.

Los cultivos tisulares mantenidos a la temperatura ambiente tienen la ventaja de que no exigen renovaciones del medio tan frecuentes y permiten dejar intervalos más largos entre las inoculaciones. Después de

haber proliferado los parásitos se pueden conservar durante varios meses a 4° C o indefinidamente si se congelan. Los quistes intactos en la carne de los animales infectados se pueden asimismo mantener a la temperatura del refrigerador (4 a 5° C) durante varias semanas o meses.

Se ha conseguido congelar los parásitos sin que pierdan totalmente su viabilidad. Hasta cierto punto, se trata de un proceso de selección, pues la proporción de parásitos que conservan cierta viabilidad después de congelados varía según el material de que proceden : por ejemplo, al congelar una preparación de exudado peritoneal de un ratón infectado, en la que los gérmenes son sobre todo extracelulares, la reducción gradual de la temperatura o la adición de glicerina u otros reactivos habrá que hacerse con más cuidado que cuando se congelan materiales con organismos intracelulares, como membranas corioalantoideas, cultivos tisulares o tejidos de animales infectados.

Convendría estudiar más a fondo el problema de la conservación de parásitos por congelación y, sobre todo, tratar de precisar mejor las condiciones que permitirían obtener resultados óptimos.

9.2 Medidas de seguridad

Aun cuando el riesgo de infección generalmente es escaso, se puede reducir al mínimo observando las reglas de higiene habituales en los laboratorios. Además, deben adoptarse las siguientes precauciones :

1) Antes de empezar a trabajar con toxoplasmas, el personal del laboratorio debe someterse a la prueba de coloración para determinar los anticuerpos séricos. Para estos trabajos se dará la preferencia a las personas que den un resultado positivo. En cuanto a las mujeres embarazadas, sólo las seropositivas podrán trabajar en un laboratorio de toxoplasmosis.

2) El personal que trabaja con animales infectados habrá de llevar gafas y guantes. Para evitar la contaminación por salpicaduras se colocará delante de los animales una pantalla de cristal o de plástico grueso.

3) Las pipetas que se vayan a utilizar para la transferencia de parásitos se taparán con una torunda de algodón.

4) En todas las mesas de trabajo debe haber soluciones de desinfectantes y detergentes fácilmente accesibles.

5) En caso de accidente en el laboratorio, el lugar donde se ha producido se lavará inmediata y cuidadosamente con agua y jabón. Si el material infeccioso ha penetrado en la boca, se enjuagará ésta con una solución jabonosa; si ha saltado a los ojos, habrá que lavarlos inmediatamente con agua corriente. Sin pérdida de tiempo se tomará una muestra de suero; si el sujeto presenta anticuerpos demostrables por la prueba

de coloración será inútil tomar más precauciones; pero si el resultado es negativo o si se ignora el título de anticuerpos, habrá que iniciar la quimioterapia (véase la sección 9.3) que se mantendrá por lo menos durante dos semanas, a no ser que después se observe que el sujeto era seropositivo en el momento del accidente.

9.3 Tratamiento quimioterápico de las personas expuestas

En las circunstancias antes mencionadas se utilizarán, en asociación, los siguientes medicamentos : *a*) pirimetamina, 4 dosis de 50 mg cada 12 horas, seguidas de 25 mg cada 12 horas durante 4 días y, después, de 25 mg una vez al día y *b*) sulfadiazina, de 2 a 4 g al principio y después 1 g cada 6 horas. El sujeto debe beber grandes cantidades de líquido y se le harán recuentos de leucocitos con fórmula leucocitaria dos veces a la semana. Los efectos nocivos de la pirimetamina sobre la médula ósea se pueden evitar haciendo ingerir todos los días al sujeto dos aglomerados de levadura y de 5 a 15 mg de leucovorina. Ulteriormente se vigilará al accidentado mediante pruebas de coloración repetidas.

A las personas mordidas por un animal infectado por toxoplasmas se les aplicará el mismo tratamiento.

10. INVESTIGACIONES RECOMENDADAS

A continuación se hace un resumen de las investigaciones cuya ejecución se ha recomendado en las distintas secciones del presente informe, completadas con ciertas recomendaciones suplementarias.

1) En colaboración con el subgrupo de taxonomía del Subcomité Internacional de Toxoplasmas de la Asociación Internacional de Sociedades de Microbiología, conviene apoyar y evaluar periódicamente todos los estudios que se realicen sobre la clase Toxoplasma.

2) Convendría mejorar los métodos de mantenimiento y conservación de las cepas en tejidos animales y cultivos tisulares, a fin de poder prolongar el tiempo de conservación del parásito, sobre todo congelado, con la menor modificación posible de sus características biológicas. Los estudios sobre la respiración del parásito pueden facilitar estos trabajos y contribuir además a resolver los problemas con que tropieza la quimioterapia.

3) Las variaciones de virulencia de las distintas cepas deben estudiarse por segregación y formación de clonas. También convendría estudiar la influencia de la temperatura corporal del huésped.

4) Hay que tratar de determinar si la toxoplasmosis provoca la formación de interferón, como en el caso de las virosis.

5) Convendría estudiar las variaciones de las pruebas serológicas en el curso de los distintos tipos de infecciones, así como el valor diagnóstico de esas pruebas.

6) Habrá que normalizar los antígenos empleados en las intradermorreacciones y estudiar la sensibilidad cutánea en las diversas fases evolutivas de la infección en el hombre y en el animal.

7) Convendría investigar la patogenia de la enfermedad congénita, efectuando estudios catamnésicos en niños, y hacer nuevos estudios sobre la patogenia de las lesiones oculares.

8) En el caso de las embarazadas sospechosas de toxoplasmosis, deben hacerse determinaciones de anticuerpos en el líquido amniótico y estudios catamnésicos sobre sus hijos a fin de averiguar si la aparición de anticuerpos en el líquido amniótico indica la existencia de una infección fetal.

9) Los títulos de anticuerpos deben medirse periódicamente después del parto. Convendría también tratar de encontrar el parásito para saber si la placenta está infectada y si se produce una diseminación hematogena en el momento del parto.

10) Convendría estudiar los efectos de diferentes tensiones de oxígeno sobre el parásito y sobre las globulinas en el curso de la infección.

11) Debe estudiarse la influencia de las infecciones concomitantes (sobre todo las virosis latentes, las infecciones por *Mycoplasma*, etc.) sobre el curso de la toxoplasmosis.

12) Sería interesante estudiar más a fondo las lisozimas y sus relaciones con la virulencia.

13) Convendría investigar la presencia de *Toxoplasma* y de microorganismos afines en el cerebro, los pulmones y los músculos de roedores y otros vertebrados procedentes de distintos lugares del mundo.

14) Convendría estudiar los parásitos intracelulares y extracelulares existentes en los animales con una infección natural en busca de formas correspondientes a distintas fases del ciclo evolutivo del *T. gondii*.

15) Convendría estudiar en los animales la inmunidad de base celular frente a la toxoplasmosis.

16) Importa saber si los actuales métodos de elaboración de alimentos de origen animal permiten destruir los toxoplasmas e impedir la transmisión de estos parásitos a los alimentos no contaminados.

17) Habría que estudiar más a fondo y con mayor precisión los métodos (v.g., congelación-descongelación e irradiación) que permiten eliminar los toxoplasmas de los alimentos de origen animal.

18) Convendría realizar un estudio intensivo de las medidas preventivas de la toxoplasmosis animal (v.g., la vacunación y el empleo de ciertos aditivos alimentarios).

19) Habría que estudiar en gran escala y en diversas circunstancias la transmisión de *Toxoplasma* por los helmintos.

11. AYUDA A LOS INVESTIGADORES

El Grupo recomienda que se pongan a disposición de los investigadores los siguientes reactivos de referencia y servicios :

1) Una gran cantidad de antígeno, preparado por un solo laboratorio, para la evaluación en distintos laboratorios de las pruebas de hemaglutinación indirecta y de inmunofluorescencia indirecta.

2) Un banco de sueros para conservar muestras obtenidas en serie de los casos comprobados de toxoplasmosis aguda, tanto humana como animal, y facilitar así la evaluación de las nuevas técnicas serológicas.

3) La OMS deberá estudiar la posibilidad de establecer un centro internacional de referencia y varios centros regionales de referencia con la misión de :

- a) identificar cepas de *Toxoplasma* y de microorganismos afines y confirmar las identificaciones hechas en otros laboratorios;
- b) preparar y distribuir reactivos de referencia;
- c) ensayar sueros y prestar otros servicios de laboratorio requeridos en las encuestas epidemiológicas y clínicas;
- d) formar investigadores.

NOTA

El Grupo expresa su agradecimiento a los Dres. A. Biagi, del Servicio de Enfermedades Parasitarias de la OMS, E. Engelbrecht, del Instituto de Higiene de Ginebra y A. Szenberg, del Servicio de Inmunología de la OMS por la ayuda que le han prestado en el curso de sus deliberaciones.

Anexo**FAMILIAS DE TOXOPLASMIDA Y TERMINOLOGIA****1. Familias**

Toxoplasmidae. Quistes de finas membranas y pseudoquistes. Los zoitos desnudos poseen un núcleo vesicular, un conoide, toxonemas y un micropilo, pero no tienen ni flagelos ni cilios. Reproducción por endodiogenia. Locomoción por fibrillas subpeliculares.

Besnoitiidae. Quistes de pared gruesa, laminada y nucleada, y pseudoquistes. Los zoitos desnudos poseen un núcleo vesiculado, un conoide, toxonemas y un micropilo, pero no tienen ni flagelos ni cilios. Reproducción por endodiogenia. Locomoción por fibrillas subpeliculares.

Sarcocystidae. Quistes alargados, frecuentemente tabicados y con citofaneras. Los zoitos desnudos y elongados poseen un núcleo vesiculado, un conoide, toxonemas, una zona de gránulos centrales y un micropilo, pero no tienen ni flagelos ni cilios. Reproducción por endodiogenia. Locomoción por fibrillas subpeliculares.

2. Terminología

Trofozoito. Microorganismo que se encuentra en el interior de un pseudoquiste y que proviene de una división asexual (endodiogenia).

Zoito. Microorganismo que se encuentra en el interior de un quiste y que proviene de una división asexual (endodiogenia).

Pseudoquiste. Conjunto de trofozoitos presentes en la vacuola interior de la célula huésped.

Quiste. Conjunto de zoitos rodeados de una pared fina, resistente y elástica.

Endodiogenia. Producción de dos merozoitos en el interior de la membrana externa inicial de la célula madre, que empieza por la formación *de novo* de dos conoides y la división de su núcleo.

Addendum *

TRANSMISION DE LOS TOXOPLASMAS

Como se ha indicado en la sección 6.2, Jacobs y Melton han observado que las heces de dos gatos, aunque exentas de huevos de *T. cati*, transmitían la infección toxoplásmica al ratón. Dubey¹ comprobó asimismo que las heces de un gato seronegativo que había comido ratones infectados con *Toxoplasma* eran infecciosas para el ratón; el gato no tenía helmintos. Más tarde, Hutchison, Dunachie y Work² han obtenido resultados análogos. En una publicación más reciente, Work y Hutchison³ han descrito una posible forma quística nueva de *Toxoplasma*, cuya presencia han observado en las heces del gato. Estos « quistes » miden $9 \times 14\mu$, tienen forma ovoide y permanecen viables en el agua durante un mínimo de tres semanas a la temperatura ambiente; se pueden aislar en los huevos de *T. cati* y son infecciosos para el ratón. Sheffield y Melton⁴ también han conseguido infectar al ratón con heces de gatos infectados por *Toxoplasma*, pero exentos de *Toxocara*. Frenkel, Dubey y Miller⁵ han demostrado que en las heces del gato se pueden aislar toxoplasmas infecciosos de los huevos de *T. cati* y que, en esa forma, los toxoplasmas soportan la acción de una solución de hipoclorito sódico al 5 % y/o de formol al 1 % y sobreviven un mínimo de tres meses a la temperatura ambiente.

Así pues, parece evidente que, al menos en el gato, las heces pueden transportar una forma infecciosa muy resistente de *Toxoplasma*, independientemente de los huevos de *T. cati*. Es probable que en otras especies, incluido el hombre, se hagan observaciones análogas.

* Véase la nota de la página 18.

¹ Dubey, J. P. (1968) *J. Protozool.*, **15**, 773.

² Hutchison, W. M., Dunachie, J. F. y Work, K. (1968) *Acta path. microbiol. scand.*, **74**, 462.

³ Work, K. y Hutchison, W. M. (1969) *Acta path. microbiol. scand.*, **75**, 191.

⁴ Sheffield, H. G. y Melton, M. L. (1969) *Science*, **164**, 431.

⁵ Frenkel, J. K., Dubey, J. P. y Miller, M. L. (1969) *Science*, **164**, 432.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº		Precio		
		s.d.	\$	Fr. s.
378	(1969) Comité mixto FAO/OMS de Expertos en Zoonosis Tercer informe (159 páginas)	10/-	1,75	5,—
379	(1967) Lucha contra la ascariasis Informe de un Comité de Expertos de la OMS (52 páginas)	6/-	1,00	3,—
380	(1967) Problemas actuales de las investigaciones sobre leptospirosis Informe de un Grupo de Expertos de la OMS (35 páginas)	4/-	0,60	2,—
381	(1968) Las investigaciones neurofisiológicas y los estudios sobre conducta en psiquiatría Informe de un Grupo Científico de la OMS (36 páginas)	6/-	1,00	3,—
382	(1968) Comité de Expertos de la OMS en Paludismo 14º informe (57 páginas)	6/-	1,00	3,—
383	(1968) Normas de identidad y pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: Diversas sustancias aromatizantes y varios edulcorantes no nutritivos 11º informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (17 páginas)	4/-	0,60	2,—
384	(1968) Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos 20º informe (104 páginas)	10/-	1,75	5,—
385	(1968) Formación de ayudantes de medicina y de personal asimilado 17º informe del Comité de Expertos de la OMS en Formación Profesional y Técnica del Personal Médico y Auxiliar (27 páginas)	4/-	0,60	2,—
386	(1968) Esteroides hormonales y contracepción Informe de un Grupo Científico de la OMS (31 páginas)	4/-	0,60	2,—
387	(1968) Investigaciones sobre la genética de las poblaciones humanas Informe de un Grupo Científico de la OMS (35 páginas)	4/-	0,60	2,—
388	(1968) Las pruebas de esfuerzo y la función cardiovascular Informe de una reunión de la OMS (31 páginas)	4/-	0,60	2,—
389	(1968) Estadísticas de morbilidad 12º informe del Comité de Expertos de la OMS en Estadística Sanitaria (32 páginas)	4/-	0,60	2,—
390	(1968) Radiofísica médica Informe de un Comité Mixto de Expertos OIEA/OMS (20 páginas)	6/-	1,00	3,—
391	(1968) Residuos de plaguicidas Informe de la Reunión conjunta de 1967 del Grupo de Trabajo de la FAO y del Comité de Expertos de la OMS (36 páginas)	6/-	1,00	3,—
392	(1968) Organización de los servicios para retrasados mentales 15º informe del Comité de Expertos de la OMS en Salud Mental (60 páginas)	6/-	1,00	3,—
393	(1968) Erradicación de la viruela Informe de un Grupo Científico de la OMS (58 páginas)	6/-	1,00	3,—
394	(1968) Estreptococias y estafilococias Informe de un Comité de Expertos de la OMS (62 páginas)	6/-	1,00	3,—
395	(1968) Administración de hospitales Informe de un Comité de Expertos de la OMS (32 páginas)	4/-	0,60	2,—
396	(1968) Inmunología del paludismo Informe de un Grupo Científico de la OMS (55 páginas)	6/-	1,00	3,—