

ESTUDIOS DE TOXOPLASMOSIS*

DRES. VARELA, E. ROGH Y J. ZAVALA.**

LA INFECCIÓN natural por *Toxoplasma gondii* se ha encontrado en todas partes del mundo donde se ha buscado. En la República Mexicana, Palomino Dena y colaboradores fueron los primeros que llamaron la atención sobre la existencia de este padecimiento.

La infección en el hombre puede ser congénita o adquirida y la sintomatología varía desde las formas asintomáticas hasta las graves que pueden terminar por la muerte. Los principales síntomas de la infección congénita incluyen fiebre, coriorretinitis, convulsiones, calcificaciones intracraneanas, anemia, ictericia, esplenomegalia y hepatomegalia. La toxoplasmosis adquirida puede ser asintomática, benigna o presentar fiebre con miocarditis, encefalitis o procesos que pueden ser confundidos con mononucleosis.

Las principales lesiones de la toxoplasmosis están en el sistema nervioso central. Las áreas afectadas son especialmente el córtex, la porción subcortical, la sustancia blanca, los núcleos caudales y lenticulares y la médula espinal. Es también muy importante y frecuente la coriorretinitis que se revela por edema y placas de necrosis en la retina.

En el adulto se pueden resumir los síntomas en tres estados:

Infección aguda. En ella hay invasión de todos los órganos y tejidos; la diseminación del germen se hace por la sangre y esta fase puede durar de una a dos semanas.

Infección subaguda. Después de la tercera semana desaparece la parasitosis general y el *T. gondii* sólo se encuentran en el sistema nervioso central y en los ojos donde puede perdurar por muchos años. Esto se supone que se debe a la

* Leído el 26 de abril de 1961.

** Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales.

CUADRO 1

INFECCIÓN HUMANA POR TOXOPLASMA GONDII EN LA REPÚBLICA MEXICANA

<i>Entidad y localidad</i>	<i>Número de personas estudiadas</i>	<i>Número de sueros positivos†</i>	<i>%</i>
Baja California N. Mexicali	73	26	35.9
Chihuahua Ciudad Juárez	12	3	*
Distrito Federal México (ciudad)	2 463	783	31.8
Hidalgo Apan	409	117	28.6
Jalisco Guadalajara			
México (Edo.) Toluca	64	15	23.4
Michoacán Morelia	35	11	*
Morelos Puente de Ixtla	128	38	29.7
Tizapotala	30	1	*
Xoxocotla	25	6	*
Vista Hermosa	25	9	*
Nayarit Tepic	112	25	22.3
Oaxaca Oaxaca	377	65	17.2
Tuxtepec	169	42	24.9
Puebla Puebla	170	61	35.9
Querétaro Amealco	6	2	*
Cadereyta	3	2	*
Querétaro (ciudad)	54	20	37.0
San Juan del Río	27	9	*
Sinaloa Culiacán	311	109	35.0
Sonora Mazatlán	100	16	16.0
Tabasco Macuspana	108	38	35.2
Tamaulipas Ciudad Victoria	220	39	
Nuevo Laredo	100	28	28.0
Tlaxcala Tlaxcala	594	144	24.2
Veracruz Boca del Río	93	36	38.7
Soconusco	121	39	32.2
Veracruz (ciudad)	125	30	24.0
Yucatán Mérida	17	11	*
TOTAL	5 971	1 725	28.9

† Suero sanguíneo positivo a título de 1/16 en adelante, con la Reacción del Colorante de Sabin-Feldman.

* No se calculó el porcentaje por ser muy pequeño el número de personas estudiadas.

dificultad que los anticuerpos tienen para penetrar en la sangre cerebral y en la barrera ocular sanguínea.

Infección crónica. En esta fase el cerebro es el sitio predilecto del parásito. Los parásitos se encuentran enquistados sin reacción celular aparente alrededor de ellos. Pueden verse también en tumores malignos del cerebro, en el corazón

CUADRO 2

INFECCIÓN HUMANA POR TOXOPLASMA GONDII
ESTUDIOS DE RESIDENTES FUERA DE LA REPÚBLICA MEXICANA

<i>Residencia</i>	<i>Número de personas estudiadas</i>	<i>Número de sueros positivos *</i>	<i>%</i>
Colombia	822	242	29.4
Cuba	419	131	31.3
China	98	27	27.6

* Suero sanguíneo positivo a título de 1/16 en adelante, con la Reacción del Colorante de Sabin-Feldman.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

y en los músculos esqueléticos, muy raras veces en el pulmón, hígado y bazo. Hay tipos de infección crónica de forma benigna en que el dolor de cabeza es el único síntoma. En otros casos pueden producirse cambios en la personalidad o dar origen a problemas psiquiátricos. Hay enfermos de toxoplasmosis crónica que presentan síntomas de aberraciones mentales similares a la esquizofrenia.

La prueba del colorante está basada en la observación de que los toxoplasmas del exudado peritoneal del ratón inoculado experimentalmente, cuando se incuban con suero normal, se pueden teñir con azul de metileno alcalino, pero puestos

CUADRO 3

INFECCIÓN POR TOXOPLASMA GONDII EN ANIMALES
REPÚBLICA MEXICANA

<i>Animales</i>	<i>Número de animales estudiados</i>	<i>Número de sueros positivos *</i>	<i>%</i>
Gatos	437	228	52.2
Ratas	350	127	36.3

* Suero sanguíneo positivo a título de 1/16 en adelante, con la Reacción del Colorante de Sabin-Feldman.

en contacto con sueros de personas que hayan tenido la infección y que, por consiguiente, contienen anticuerpos y colocados en las mismas condiciones no se tiñen. La reacción aparece en presencia de un factor termolábil. Se pueden diluir los sueros y titular la reacción.

La prueba Lr consiste en utilizar la acción biológica que los extractos de cerebro, bazo y exudado peritoneal de ratones inoculados experimentalmente y de líquido cefalorraquídeo humano tiene sobre los cromatóforos de *Lebistes reticulatus*. La toxotoxina de *T. gondii* ha sido encontrada ligada con una pseudoglobulina que se puede recoger de los animales infectados experimentalmente.

ENCUESTAS

Las realizadas en la América Española usando la prueba del colorante han revelado 91% de reactores positivos en las costas de Guatemala y de 50% en los habitantes de los lugares a 5 000 pies o más (Gibson y Coleman). Los mismos datos fueron encontrados en Costa Rica. En Chile se descubrió el 29% de positivos (Thierman). Nosotros determinamos el 30% entre los indios guambias de Colombia y en colaboración con Muñoz Rivas el 13% en Bogotá. Estudiando al azar con Curbelo la población de La Habana obtuvimos el 32% de positivos. En las tablas que se incluyen se pueden ver los resultados en la República Mexicana, tanto con la prueba del colorante como con la Lr.

ALGUNOS HECHOS EPIDEMIOLÓGICOS

La toxoplasmosis es quizá una de las parasitosis que más estudios provoca actualmente y aun tiene diversos aspectos que no han podido ser aclarados. Parece ser cosa demostrada el papel que el perro, el gato, la rata y el cerdo tienen en la trasmisión de al toxoplasmosis. Larenas en esta ciudad encontró *T. gondii* en 41% de los gorriones ingleses (*Passer domesticus*), como esto pudiera constituir un hecho epidemiológico importante examinamos 57 de estos pájaros inoculados a ratones con su cerebro y bazo e hicimos pases sucesivos en el citado ratón sin encontrar toxoplasmas. También inoculamos a los citados gorriones con una cepa de *T. gondii* aislada por nosotros del hombre, y estos animales no se infectaron. Eyles y colaboradores, en la región de Memphis, Tennessee de los Estados Unidos, encontraron al mismo gorrion negativo a la prueba del colorante. Serry y colaboradores, en Vietnam, tampoco pudieron confirmar la infección por toxoplasma de estas aves.

En nuestro insectario hemos estudiado las posibilidades de que *Aedes aegypti*, *Anopheles albimanus* y *Aztecus*, así como *Culex quinquefasciatus*, puedan tener en la trasmisión de la toxoplasmosis, haciéndolos picar a ratones con infección experimental. Sólo los triturados de estos insectos inmediatamente después de que

pican son capaces de producir la infección a ratones limpios. Su estudio histológico y las disecciones no pudo revelarnos el *T. gondii* en los insectos estudiados.

Con la colaboración del Dr. Sosa y del Dr. Ramos Alvarez hemos cultivado el *T. gondii* en tejidos de embrión de pollo y en células renales embrionarias humanas. El parásito crece intracelular, muchas células se encuentran infectadas con más de un parásito y parece que cada uno se multiplica separadamente. Algunas veces los parásitos, se observan en el núcleo. La ruptura de las células con liberación de los gérmenes se ve después de varios días de la siembra. El cultivo de *T. gondii* nos permitirá estudiar los problemas de la toxotoxina y los inmunológicos sin los inconvenientes de tener que conservarlo en animales.

TERAPÉUTICA

Hasta ahora a pesar de que hemos probado diversas drogas buscando su acción terapéutica en la toxoplasmosis experimental del ratón, es el Daraprim sólo o combinado con la 3 sulfanilamida metoxipiridiazina las que evitan que mueran estos animales. Pero después de 3 a 4 semanas, al inocular su cerebro a nuevos ratones, se encuentra que el toxoplasma está vivo y solamente quiescente.

REFERENCIAS

- Eyles, D. E., Gibson, C. L., Coleman, N. y Smith, C. S.: *The prevalence of toxoplasmosis in wild and domesticated animals of the Memphis region*. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 8:505-510, 1959.
- Gibson, L. y Coleman, C. L.: *The prevalence of toxoplasma antibodies in Guatemala and Costa Rica*. A. J. Trop. Med. Hyg. 7:334-338, 1958.
- Larenas, R. M.: *Estudio protozoológico del gorrión inglés (Passer domesticus domesticus linn.)*. Rev. Soc. Mex. Hist. Nat. 6,3-4:197-215, 1945.
- Muñoz Rivas, G.: *Toxoplasmosis en Colombia*. Rev. Inst. Salub. Enferm. trop. Méx. 19: 351-355, 1959.
- Serry, V., Sauer, J., Pham Van Nong., Jirovac, O., Jira, J. y Seeman, J.: *Study of Toxoplasmosis in Vietnam*. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. and Immunol. Prague. 3,4:444-449, 1959.
- Silverman, B. y Varela, G.: *Libro de Homenaje al Dr. Eduardo Caballero*. Imprenta Politécnica. México. pp. 37-47, 1960.
- Thierman, E.: *La reacción de Sabin Feldman en el diagnóstico de la toxoplasmosis*. Bol. Infr. Parasit. Chilenas. 6:54-55, 1951.
- Varela, G., Roch, E., Curbelo, A., Márquez, V., Cardelie, G. y Marrero, E.: *Los anticuerpos de toxoplasma en la población sana adulta de La Habana*. Rev. Cubana de Lab. Clín. 13:14, 1959.

Este trabajo se realizó con la ayuda económica de Productos Roche, S. A.

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. GERARDO VARELA Y COLABORADORES, SOBRE "ESTUDIOS DE TOXOPLASMOSIS"

DR. FELICIANO PALOMINO DENA

LA EVOLUCIÓN del concepto de toxoplasmosis como enfermedad humana, es muy interesante: primeramente descrita como una encefalomiелitis, de carácter agudo del recién nacido, poco después se describió como meningoencefalitis adquirida en la edad preescolar y más tarde como una manifestación aguda y febril del adulto, para agregarse posteriormente las variedades subagudas y crónicas, terminado hasta el momento, con el cuadro ocular de retinocoroiditis como única manifestación de la enfermedad, pero índice seguro de una infección crónica tardía.

La toxoplasmosis, un recién llegado a la medicina clínica contemporánea, despertó inicialmente el interés del pediatra por que los primeros casos reconocidos como enfermedad en el hombre representaron infecciones congénitas. Como los síntomas oculares y neurológicos fueron de lo más importante en el diagnóstico, pronto se unió al interés del pediatra, el del oftalmólogo y el del neurólogo. El conocimiento de que la toxoplasmosis en sus manifestaciones congénitas o en sus tipos adquiridos puede ser una infección difusa, que no respeta órganos ni sistemas, fue llamando poco a poco la atención de los profesantes de todas las disciplinas médicas. Aún más, la amplia distribución mundial del toxoplasma y las posibilidades de infección, atraen el interés del higienista y los sanitarios. Esta enfermedad, con manifestaciones múltiples, ha dejado de tener sólo interés académico y ha entrado dentro de la clínica diaria.

El número de variedades con que se manifiesta la infección, explican el interés que ha despertado y el que sea objeto de estudio e investigación inusitada, pero como lo expresa el Dr. Varela, aún presenta muchos problemas y existen

Leído el 26 de abril de 1961.

numerosas incógnitas por resolver. Mientras se tiene la explicación de correlaciones etiopatogénicas, inmunológicas y serológicas, se le estudia e investiga utilizando pautas ajustadas a un rigor científico general, como son las investigaciones estadísticas sobre grupos grandes de población.

Esta es la importancia del trabajo que presenta el Dr. Varela y colaboradores: comunican los resultados de sus encuestas sobre infección humana por *Toxoplasma gondii* en nuestra patria: señalan el porcentaje de infección humana en distintas regiones de México, que van de porcentajes relativamente bajos como en el Edo. de Sonora (16%) y altos como los encontrados en el Edo. de Veracruz (38.7%). El problema de la transmisión de la enfermedad los ha llevado a investigar la infección por *toxoplasma* en los animales, encontrando cifras altas en animales domésticos como el gato, en el ratón, en aves y en insectos, que pudieran explicar la infección en el mexicano.

En el trabajo, los autores nos informan sobre la investigación que están desarrollando al cultivar el parásito en embrión de pollo y en células renales embrionarias humanas, cuyos resultados facilitarán el estudio de problemas, sin los inconvenientes de inoculación a los animales de laboratorio.

Mencionan solo de paso sus trabajos sobre investigación de la acción de medicamentos in vitro e in vivo, señalando los resultados. Mi interés por la enfermedad, me ha permitido conocer esos trabajos en forma muy amplia; fueron simultáneos a los de Eyles y Coleman en 1952 sobre la piremetamina y sus conclusiones son la base de la terapéutica actual.

En forma modesta, los autores describen la prueba de Varela Lr, que consiste en utilizar la acción biológica que tienen extractos de tejidos humanos inoculados sobre los cromatóforos de un pececito, el *Lebistes reticulatus*. Señalé que una de las dificultades en el diagnóstico de la toxoplasmosis radica en el margen de error a que están sujetas las pruebas de laboratorio de que se dispone. La idea de una nueva prueba, indudablemente que es de excepcional interés sobre todo si goza de cierta especificidad. Lo que no dicen en su trabajo, me parece de lo más importante: la labor del Dr. Varela en el estudio de la toxoplasmosis es excepcional en nuestro medio; al lado de investigación sobre los distintos aspectos, ha proporcionado al médico mexicano y a nuestras instituciones médicas, los diagnósticos de laboratorio indispensables a la clínica, elaborando varias de las pruebas (colorante de Sabin y Feldman, cutirreacción, fijación del complemento) al lado de la suya propia, contribuyendo de esta manera al conocimiento y a la lucha contra uno de los problemas médicos. Esta facilidad en México se aquilata más aún, al saberse que en países mejor organizados hay dificultades para que el médico cuente, en forma fácil, con laboratorios que hagan este tipo de pruebas.

Cuando en 1947 presentamos el primer caso de toxoplasmosis en la República Mexicana, en colaboración con los Dres. Soto y Villegas, hubo necesidad de que

el diagnóstico de laboratorio se hiciera en el extranjero, por no contarse en el país con laboratorio que hiciera alguna de las pruebas. Por las características, me interesé mucho en la enfermedad al cambiar impresiones, en 1942, con Wolf, quien junto con Cowen la describieron por primera vez como enfermedad humana en 1937.

En varias ocasiones recibimos pacientes con signos neurológicos que denotaban un amplio ataque al sistema nervioso central y retardo mental evidente, que como primera manifestación señalaban un cuadro convulsivo y en donde la exploración clínica encontraba lesiones coriorretinianas, frecuentemente maculares, con las características descritas en la toxoplasmosis y signos radiográficos de calcificaciones intracraneales, lo que nos hizo presumir la presencia de toxoplasmosis en nuestro medio, pero a falta de comprobación experimental por inoculación o el fracaso de su hallazgo en los estudios anatomopatológicos y en la imposibilidad de asegurarlo por falta de antígeno por medio de pruebas serológicas, nos resignamos a atribuirle otra etiología: lúes, tuberculosis, anomalías congénitas, etcétera. Tal fue un caso de la consulta del Dr. Jorge Muñoz.

No fue sino hasta 1952 cuando Varela logró aislar el *Toxoplasma* en un enfermo del Dr. Soto, obteniéndose así la primera cepa y punto de partida de sus numerosas investigaciones.

El por qué del contraste entre las grandes posibilidades de infección y las relativamente bajas de su manifestación como enfermedad, parece descansar en las explicaciones siguientes:

1. Que en su manifestación como enfermedad, probablemente intervienen mecanismos de terreno-inmunidad.
2. La frecuente omisión por el médico, de la toxoplasmosis en el diagnóstico diferencial.
3. La dificultad de obtener confirmación más o menos específica y satisfactoria, por las pruebas de laboratorio con que actualmente se cuenta.

Sin embargo, debe recordarse que la toxoplasmosis es una enfermedad que se manifiesta por gran diversidad de cuadros de evolución variable.

Que el *toxoplasma gondii* es un parásito extendido mundialmente y, por lo tanto, su infección es teóricamente fácil.

Todo médico debe tener presentes sus manifestaciones. Si bien los cuadros clínicos muchas veces son disímbolos y presentan escasos elementos de diagnóstico, que tienen muy poco o nada de específico, en otros se presentan bajo forma de cuadros perfectamente identificables: manifestaciones congénitas caracterizadas por la clásica tríada de ataque amplio al sistema nervioso central, evidencia radiológica de áreas de calcificación y lesiones focales de coriorrentinitis o variedades adquiridas del niño y del adulto, pocas veces bruscas y agudas y muchas de sintomatología callada o subclínica o monosintomática, como es la ocular.

Que al lado de las variedades bien definidas, hay otras de sintomatología irregular, que de acuerdo con las hipótesis actuales, muchas anomalías congénitas y cuadros neurológicos son sospechosos de esta etiología y solamente se está en espera de mayor investigación e interpretación sobre los mecanismos que puedan intervenir, para aceptar o negar esa etiología.

Teóricamente, siendo el origen de gran número de síndromes, son necesarios la divulgación y el conocimiento de esta enfermedad, no solamente entre los especialistas de distintas disciplinas médicas (pediatras, oftalmólogos, higienistas), sino entre el cuerpo médico en general, para la aplicación práctica que de su conocimiento pueda derivarse y por los nuevos aportes que de su observación puedan obtenerse.