

## SOBRE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA TEXOPLASMOSIS

por

CORDERO DEL CAMPILLO, J. \*

### 1. INTRODUCCION

La toxoplasmosis es un problema de cuya magnitud puede dar una idea la producción bibliográfica que, en diversos años, ha sido analizada por SIIM y col. (1963), JACOBS (1967), McCULLOUGH (1968), GALUZO (1970) y, de un modo exhaustivo, hasta 1967 por JIRA y KOZOJED (1970). ¡La obra de estos dos últimos autores comprende dos volúmenes y recoge 8.000 trabajos de todo el mundo! Merecen mención también los trabajos de FRENKEL (1970, 1971), TEJERINA RAYGADA (1970), SANZ MARTIN (1972) y PUMAROLA (1972).

### 2. POSICION SISTEMATICA DE *Toxoplasma gondii*

*Toxoplasma gondii* NICOLLE y MANCEAUX, 1908, sobre cuyo descubrimiento se han dado recientemente detalles curiosos (NICOLLE, 1972), fue hallado en una epizootia de *Ctenodactylus gondi* PALLAS, 1778 (Rodentia, Octodontidae), en la actual República de Túnez y, casi simultáneamente, en el conejo doméstico, en Brasil (SPLENDORE, 1908). Después de haber pasado por los diversos cajones de sastre que los taxónomos ocultan públicamente bajo la expresión *incertae sedis*, el descubrimiento de su ciclo biológico, así como los estudios realizados al microscopio electrónico, han permitido conocer mejor su naturaleza y fijar sus afinidades, al menos con un nivel de precisión satisfactorio.

---

\* Catedrático de la Facultad de Veterinaria. León.

tinales (hígado, bazo, ganglios mesentéricos etc.) y el valor infectante de estos estadios, cuya aplicación a los felinos determina un período de prepatencia más breve que el conseguido mediante administración oral de ooquistes esporulados. Es decir, algo igualmente demostrado para *T. gondii*. La diferencia estriba en la ausencia de los modos de multiplicación típicos de *T. gondii* y la falta de formaciones parasitarias en músculos, pulmones y sistema nervioso central. ROEVER-BONNET (1972), preguntándose sobre los puntos oscuros del ciclo de *T. gondii*, llega a señalar la posibilidad de que, en algunos casos, los ooquistes hallados correspondan realmente a isosporas latentes en el intestino, activadas experimentalmente. Nos parece excesiva especulación, pues no pocos ensayos se han llevado a cabo con gatitos libres de agentes patógenos específicos.

Igualmente interesante es la relación entre *Toxoplasma*, *Sarcocystis* y *Besnoitia* spp. Por lo pronto, las formas musculares de los sarcosporidios tienen estructura muy similar a las semejantes de los toxoplasmas. Por otro lado, VETTERLING y col. (1972) afirman haber conseguido la formación de ooquistes de tipo coccidiano en histocultivos, en tanto que HEYDORN y ROMMEL (1972) demuestran que *S. fusiformis*, del ganado vacuno, puede completar su ciclo en gatos, con la formación de ooquistes, que aparecen en las deyecciones. *S. tenella*, de la oveja, evoluciona igualmente en el gato y *S. fusiformis* viene considerándose como una fase de reposo de *Isospora hominis* (RAILLIET y LUCET, 1891).

El problema de la relación con *Besnoitia* spp., planteado por STONE y MANWELL (1969), se basa en las analogías descubiertas pro la microscopia electrónica y en el resultado de sus experiencias de infección experimental de poiquiloterms con *T. gondii*. Las únicas disparidades recaen en la distinta estructura de quistes y pseudoquistes, así como en las diferencias serológicas, que estos autores consideran suficientemente grandes. Sin embargo, LUNDE y JACOBS (1965) hallaron relaciones antigénicas entre *T. gondii* y *Besnoitia jellisonae*, observando que la prueba de SFT puede emplearse en ambos casos y que pueden obtenerse reacciones cruzadas, si bien los títulos más altos corresponden a los antígenos homólogos. Pero, no cabe duda, hay relación, aunque experimentalmente no se haya comprobado la inmunidad cruzada.

Las relaciones con *Toxoplasma microti* se han resuelto renombrando el parásito *Frenkellia microti*, con lo que se elevan al plano

taxonómico las diferencias biológicas, entre las cuales una de las más destacadas es el estenoxenismo de esta especie, restringida a ratones de la subfamilia Microtinae, en tanto que *T. gondii* se caracteriza por su eurixenismo (JELLISON, 1971).

En consecuencia, puede optarse por mantener la tesis de LEVINE (*op. cit.*), con la clase Sporozoa LEUCKART, 1879 y las subclases Toxoplasma BROCCA, 1957, y Coccidia LEUCKART, 1879 separadas. O bien seguir la propuesta de FRENKEL y col. (1970) quienes incluyen el género *Toxoplasma* en el Orden Coccidia, sub-orden Eimeriina, proponiendo la definición del mismo:

Ooquistes con dos esporocistos y cuatro esporozoítos cada uno de ellos, que se desarrollan fuera del organismo del gato, en el medio ambiente. Trofozoítos que se multiplican por endodiogenia en muchos tipos de células, dando lugar a la formación de quistes, con numerosos merozoítos desnudos, principalmente en cerebro y músculos. Facultativamente heteroxenos en muchos mamíferos y aves, en los que solamente se ha observado el ciclo extra-intestinal.

Personalmente, preferimos atenernos a esta definición, aunque, en cuanto a la clasificación, acaso sea preferible la propuesta de SCHOLTYSECK y MEHLHORN (1970), quienes admiten a nivel de sub-clase los Coccidia LEUCKART, 1879, dividiéndolos en los órdenes Protococcidia CHEISSIN, 1956, Endodyococcidia SCHOLTYSECK, 1970 (con las familias Sarcocystidae LEVINE, 1961 y Toxoplasmatidea LEVINE, 1961) y Eucoccidia LEGER y DUBOSCQ, 1910.

### 3. HOSPEDADORES

De acuerdo con criterios parasitológicos, hemos de separar dos grupos: uno, con los hospedadores definitivos, en los cuales se realiza la reproducción sexual (gametogonia), con formación de ooquistes. Otro, formado por el resto de los animales, en los cuales el parásito se reproduce asexualmente, sin llegar a formar otras estructuras finales que los quistes.

### 3.1. *Hospedadores definitivos*

Hasta el momento presente, solamente se consideran como tales diversos representantes de la familia Felidae (Orden Carnívora, Sub-orden Fissipedia), pues los ensayos encaminados a lograr la formación de ooquistes en otros muchas especies no han tenido resultado (FRENKEL y col., 1970; GALUZO, 1970; WALLACE, 1970a; WEILAND y KÜHN, 1970; JANITSCHKE, 1971; KÜHN, 1972; KUHN y col. 1972; MILLER y col. 1972).

El primer hospedador definitivo descubierto fue el gato, y el mérito de este descubrimiento corresponde a HUTCHISON (1965), que investigaba la existencia de una forma infectante en las deyecciones del felino. Al principio, admitió erróneamente que el protozoo podía ser vehiculado por los huevos de un nematodo muy frecuente entre los gatos, *Toxocara cati* (*Ascaridata*), pero pronto se descubrió la existencia de ooquistes de apariencia similar a los de *Isospora* spp. (HUTCHISON y WORK, 1969; WORK y HUTCHISON, 1969). SIIM y col. (1969 cit. por HUTCHISON y col. 1970) comprobaron el carácter coccidiano del agente y su esporulación, por lo que optaron por acomodar la terminología a la empleada para describir estos protozoos) En este mismo contexto han de citarse los trabajos de DUBEY (1968), FRENKEL y col. (1970), DUBEY y col. (1970) y HUTCHISON y col. 1970). También observaron ooquistes con aspecto de isosporas, en las deyecciones del gato, KÜHN y WEILAND (1969), aunque no relacionaron su presencia con ningún papel en el ciclo biológico, preocupados como estaba por confirmar el papel de *T. cati* en la difusión de la toxoplasmosis.

A estos descubrimientos se unieron los de WALLACE (1970a 1971a), quién halló ooquistes en gatos silvestres en la isla de Oahu (Hawaii), con lo cual confirmó el papel central del felino en la toxoplasmosis y, de otra parte, la circulación natural de *T. gondii* a partir de los ooquistes del gato. Con posterioridad, se han publicado numerosos resultados de trabajo encaminados a investigar el ciclo intraorgánico, a los que nos referiremos más adelante, y ultraestructura del parásito.

Identificado el gato como hospedador definitivo, se han programado investigaciones a fin de determinar otros seres en los cuales pudiera completar también su ciclo sexual. FRENKEL (1970) demostró que puede cumplirse la gametogonia en el lince, y yaguarundi y el

ocelote o leopardo. Más tarde, JANITSCHKE y WERNER (1972) incluyeron en la lista a *Felis bengalensis* y MILLER y col. (1972) a *Felis concolor* y *Lynx rufus*.

A las vista de los hallazgos presentes, cabe afirmar que, de las siete familias del Orden Carnívora, con sus 101 géneros, solamente se ha completado el ciclo biológico en miembros de la familia Felidae, y de los 26 géneros con que cuenta ésta, con 36 especies en total, únicamente los representantes de dos géneros y exclusivamente en siete especies se ha llegado a la formación de ooquistes. A pesar de la proximidad filogenética de la familia Viverridae, en ninguno de sus miembros se ha conseguido experimentalmente cerrar el ciclo. En resumen, los hospedadores definitivos de *T. gondii*, hasta ahora, son:

- Felis catus* / *Felis domestica*
- Felis yagouaroundi* (*Herpailurus*)
- Felis pardalis* (*Leopardus*)
- Felis bengalensis* (*Prionailurus*)
- Felis concolor*
- Lynx lynx*
- Lynx rufus*

### 3.2. Hospedadores intermedarios.

La lista de hospedadores en los que puede multiplicarse *T. gondii*, sin llegar a formar ooquistes, es impresionante (KALJARIN, 1970). Pertenecen a las más variadas agrupaciones taxonómicas y su papel en la epidemiología es tan diverso como su oposición sistemática. Por otro lado, los métodos diagnósticos empleados también difieren considerablemente, no sólo en cuanto a los fundamentos de los mismos, sino respecto a la metódica seguida. De ello resulta que, para conocer la importancia de la toxoplasmosis en las distintas especies, se requiere un análisis crítico de los resultados de las encuestas, en el cual se valoren, entre otras, las siguientes circunstancias:

- a) Método de diagnóstico.
- b) Convivencia con otras especies.
- c) Situación geográfica.
- d) Existencia de toxoplasmosis espontánea y sus repercusiones clínicas en la especie problema.

La mayoría de las encuestas se han realizado mediante investigación serológica (SFT, FC, IF, HA etc.) o alérgica (toxoplasmina). Entre todas las técnicas seguidas, la prueba de SFT sigue considerándose como una de las mejores, o la mejor, particularmente tras haberse superado algunas dificultades técnicas para su realización en serie. Es la más sensible, y más temprana que la FC. La HA tiene la ventaja de poner de manifiesto otro sistema de anticuerpos, de manera que resulta complementaria de la SFT, pero tiene menos valor en epidemiología. La IF identifica el mismo tipo de anticuerpos que la SFT, pero ofrece muchas facilidades para su realización (con sangre desecada, sobre papel de filtro, envío a distancia, eliminación de la exigencia de la asepsia, etcétera). Los anticuerpos fijadores del complemento aparecen más tarde que los responsables de la SFT y desaparecen antes (WALTON, 1971).

Dado que la toxoplasmosis cursa asintomática, en la mayoría de los casos (entre otras razones, porque la mayor parte de las cepas de *T. gondii* no son patógenas, HUTCHISON y col. 1969), los resultados de muchas encuestas serológicas o alérgicas constituyen una sorpresa, por el elevado índice de positividad que revelan en la población estudiada, variable según diversos factores (especie, edad, sistema de explotación, si se trata de animales, o de vida, si son personas; ocupación, localización geográfica etc.). Por ello, la interpretación de los resultados es fácil en los casos agudos iniciales, pero no tanto en los crónicos, desde el punto de vista del clínico (MAEKELT, 1970). De todos modos, siempre proporciona una información general sobre la difusión de la enfermedad y, aunque se trata de pruebas puramente deductivas, que señalan la existencia del parásito, se están haciendo esfuerzos para tipificar, en la medida posible, las técnicas y fijar las curvas que permitan conocer cuándo nos hallamos en presencia de valores críticos, de acuerdo con el proceder diagnóstico empleado y, consecuentemente, ponderar la conveniencia de proceder al tratamiento o a tomar medidas de prevención (OMS, cit. de NIEL, 1970).

Estudios sobre la cinética de formación de anticuerpos han sido realizados por JIRA y ZIROVA (1970), quienes fijan como valores críticos los títulos siguientes: 80 para la FC; 160-320 para la IF; 1.000 para la SFT. De este modo, una vez conocidos los niveles de anticuerpos en las poblaciones, se pueden estudiar más eficazmente los posibles mecanismos de infección.

Las investigaciones llevadas a cabo en todo el mundo, han comprendido invertebrados y vertebrados. Los primeros, por considerar su posible papel como vectores. A ellos nos referiremos más adelante, a propósito del estudio de los mecanismos de circulación de *T. gondii*. En cuanto a los segundos, la investigación pretende conocer su posible importancia como reservorios de la infección. La primera conclusión a la que se arriba, al examinar la lista de animales en los que se ha estudiado la toxoplasmosis, es que el parásito puede sobrevivir y multiplicarse en condiciones y especies tan variadas, que constituye un ejemplo de eurixenismo y euriadaptación difícil de igualar. Pero su presencia en tantas especies no significa necesariamente un riesgo para la salud humana, pues algunos de los ciclos epidemiológicos se completan fuera de los círculos humanos y, en otras ocasiones, la llegada de *T. gondii* a algunas especies significa un fondo de fondo de saco, un camino sin salida, epidemiológicamente hablando. Se acepta que la resistencia de algunas especies se debe a la presencia de un factor antitoxoplasma, termolábil e inespecífico, presente en el suero (WILDFÜHR y WILDFÜHR, 1971).

Siguiendo, en parte, a JIRA (cit. por WILDFÜHR y WILDFÜHR *ibíd.*), pueden clasificarse los diversos hospedadores intermediarios en cuatro grupos.

- a) *De receptividad máxima*: gundi, ratón criceto, rata del algodón, conejo, cobayo y otros (*Callithrix jacchus*, *Mastomys* spp. etc). En ellos la infección experimental provoca la muerte con dosis bajas de parásitos (4-8) de suficiente virulencia.
- b) *De receptividad alta*: Perro, cerdo, oveja, zorro, lobo, gato (¡como hospedador intermediario!) etc. Se trata de animales que ofrecen cierta resistencia al parasitismo y cuya respuesta a la infección depende de la dosis empleada, el estado del animal y otras circunstancias. En ellos la infección puede ser latente desde el principio, pasar directamente a una fase aguda, con terminación letal (generalmente en fetos), o bien desembocar en una latencia crónica, tras la fase aguda. En este grupo situamos también al hombre.
- c) *De receptividad media*: Rata gris, turón, rata blanca de laboratorio y otros. Son animales sensibles, particularmente

de jóvenes o sometidos a "stress" (incluida la aplicación de inmunodepresores), en los que no se provocan manifestaciones clínicas, ni siquiera con dosis elevadas, siendo la formación de anticuerpos, con la localización de quistes en el cerebro, a veces con tendencia regresiva, la única reacción observada en ellos.

- d) *Sin receptividad*. En general, invertebrados (helminths, artrópodos, etcétera) y algunos vertebrados poiquilotermos, en los cuales no hay realmente multiplicación del agente, o sólo lo es efímera. Más bien, procede hablar de supervivencia de *T. gondii*.

Pese al empirismo de esta clasificación, tiene algún valor epidemiológico. Al lado de los felinos, por ser hospedadores definitivos, los animales de receptividad máxima (grupo a), desempeñan un importante papel en el mantenimiento de los focos naturales de infección. El interés de los otros grupos es decreciente.

Veamos ahora algunos aspectos relativos a las especies portadoras de toxoplasmas, bien porque haya habido polémicas cuya solución convenga recoger, bien por su interés real en la epidemiología general.

### 3.2.1. *Los poiquilotermos.*

En los peces, el llamado *Toxoplasma wassilewskyi* YAKIMOFF, descrito en *Abramis* spp. no se admite como especie válida. Otros ensayos realizados en *Gasterosteus aculeatus* y en *Carassius* sp. han dado resultados constantemente negativos, por lo que se estima que no desempeñan ningún papel estos hospedadores acuáticos (IANUZZI y RENIERI, 1971).

Entre los miembros de las clases Amphibia (anuros, urodelos y ápodos) y Reptilia (tortugas, rincocéfalos, lagartos y serpientes) se han realizado numerosos estudios. LEVIT y col. (cit. en GALUZO, 1970) revisan el tema y aportan experiencias personales. Se han ocupado también de este campo STONE y MANWELL (1969).

En el momento de valorar los hallazgos, habida cuenta de numerosas contradicciones y resultados no reproducibles, hay que extremar la prudencia. A medida que se conocen mejor los toxoplasmas y otros protozoos afines, sumamente difundidos entre los poi-



quilotermos, se tiene la impresión de que muchos diagnósticos han sido erróneos, por confusión con *Lankesterella*, *Schellackia* y *Besnoitia* spp., dado que los ensayos experimentales no concuerdan y, sobre todo, que en los pretendidos hallazgos ha faltado la comprobación derivada de la inoculación de ratones con el material infectante problema.

LEVIT y col. (*ibid.*) obtuvieron resultados positivos a la fijación del complemento en lagartos (*Eremias arguta*), ranas (*Rana ridibunda*), sapo (*Bufo viridis*) y, sobre todo, en tortugas de la estepa (*Testudo horsfieldi*). Sin embargo, la inoculación experimental de individuos serológicamente negativos, de las especies *Testudo horsfieldi*, víboras (*Vipera ursi*), lagartos (*Erix tataricus*) y ágamas (*Agama sanguinolenta*) no fueron seguidos de títulos positivos. La conclusión de los autores soviéticos es que, posiblemente, la reacción de FC debe modificarse para adaptarla a los sueros de estas especies. De todos modos, estos resultados permiten poner en duda el valor de las conclusiones anteriormente citadas.

Otro problema es determinar si, ante la infección experimental, hay exclusivamente supervivencia, o bien se cumple las condiciones de la infección, es decir, si hay multiplicación de los toxoplasmas inoculados. STONE y MANWELL (*ibid.*) afirman haber conseguido la multiplicación de *T. fisiológica* es de 37,7°, pero apuntan el papel despreciable que puede tener este animal en la epidemiología, dado que es insectívoro. Su infección, por tanto, sólo puede producirse si los artrópodos de los que se alimenta están pasivamente contaminados, o bien si ingiere oquistes de felinos difundidos en su hábitat.

En la tortuga de oreja roja (*Pseudemys scripta elegans*) lagarto espinoso azul (*Sceloporus cyanogenys*), camaleón (*Anolis carolinensis carolinensis*), caimán de anteojos (*Caiman sclerops*), iguana (*Iguana iguana*), sapo americano (*Bufo americanus*), rana leopardo (*Rana pipiens pipiens*) y tritón (*Diemectylus viridescens viridescens*) no consiguieron multiplicación alguna de *T. gondii* y sólo lograron supervivencias de 7 días en sapos y de 7-8 días en tortugas, camaleones y lagarto espinoso azul. El esquinco carbonado moría en el plazo de una semana o menos (*Eumeces anthrospinus*).

Supervivencias de *T. gondii* en animales de este grupo se han citado en diversos trabajos, a partir de material humano. Hasta un mes en *Sceloporus* y *Anolis* spp.; dos semanas en tortugas de los géneros *Terrapene*, *Chrysemys* y otros, en tanto que en la tortuga

del desierto se ha observado hasta 34 días, incluyendo el paso de toxoplasmas a un huevo (¡un solo huevo!). En víboras de la estepa hasta 14 días (LEVIT y col. *ibid.*).

Aunque a la temperatura corporal y sus variaciones en estos animales, dependientes del ambiente, se le ha concedido gran importancia para explicar la inadecuación de sus organismos, considerar que sólo este factor podría explicar la falta de receptividad de los poiquiloterms sería simplificar excesivamente las cosas. Muy posiblemente existen otros factores a nivel bioquímico y aún biofísico, que explican la ausencia de infección.

En conclusión, los poiquiloterms no tienen importancia epidemiológica y, en todo caso, los que podrían ser interesantes serían los ofidios, por alimentarse de mamíferos y aves, frecuentes portadores de *T. gondii*.

### 3.2.2. Los homoterms.

Se ha identificado cerca de doscientas especies en las cuales pueden formarse quistes de toxoplasmas, pertenecientes a la Clase Aves (Ordenes Gallinacei, Columbæ, Lamellirostres, Steganopodes, Accipitres, Striges, Passares etc.) y a la Clase Mammalia (Ordenes Monotremata, Marsupialia, Insectivora, Chiroptera, Primates, Carnivora, Perissodactyla, Artiodactyla, Hyracoidea, Rodentia y Lagomorpha, principalmente.).

Como en sus afines los reptiles, en las aves se tiene la impresión de que se han cometido muchos errores de diagnóstico, confundiendo *T. gondii* con otros Sporozoa, particularmente del género *Lankesterella* (= *Atoxoplasma*). No obstante, también está bien establecida la infección por *T. gondii* en una gama amplísima de aves, como da idea la serie de Ordenes antes citados. Pero no conviene olvidar el factor de confusión que puede significar la presencia de dichos parásitos e incluso las formas exoeritricíticas de Plasmodiidae y Haemoproteidae, tan frecuentes en muchas aves silvestres.

Aunque se han descrito epizootias en aves domésticas y WALLACE (1970a) considera que las aves terrestres pueden desempeñar algún papel importante en el mantenimiento de la infección, los resultados de las investigaciones de otros autores indican que el papel de las aves domésticas no suele ser importante, sobre todo en los sistemas de explotación industrial actuales. GEISLER (1954) ya se

ocupó del tema en la gallina doméstica. JACOBS y MELTON (1966) admiten la persistencia de la toxoplasmosis residual en ella. Pero BOCH y col. (1968) solamente encuentran 0,4% de las aves aparentemente sanas portadoras de quistes cerebrales, demostrados mediante inoculación experimental, y llegan a la conclusión de que no tienen importancia epidemiológica las gallinas. JANITSCHKE (1971) también encuentra casos positivos, pero igualmente cree que su importancia es mínima en epidemiología. Acaso puedan ser interesantes los brotes espontáneos, como el estudiado por BOEHRINGER y col. (1962) en patos, en Argentina. Al menos, la existencia de una epizootia señala el contenido biológico del medio, es decir, la presencia de toxoplasmas, con reacción clínica en el animal problema, que sirve a modo de indicador de aquél.

Hay que añadir que GOMEZ LUS (1967) ha aislado una cepa de codorniz, muy patógena, en Zaragoza.

En cuanto a los mamíferos, aparte de los felinos ya citados, a los que hemos de dedicar más atención, en nuestras condiciones de vida tienen interés aquellas especies que conviven con el hombre estrechamente, más las que éste utiliza como alimento, bien sean animales de abasto, bien animales de caza. Por el momento, digamos que los que realmente significan una fuente de infección para nosotros, en la Europa occidental, son los cerdos, ovejas y vacas (éstas mucho menos que las dos especies anteriores). Insistiremos más adelante en ello.

El perro puede enfermar espontáneamente y entre nosotros MARDONES SEVILLA (1967) ha descrito un caso clínico. Cifras de contaminación elevada se han citado en numerosos países. BOCH y KÜHN (1972) han hallado 76% de reaccionantes positivos en Berlín. De todos modos, estos mismos autores estiman que se ha alarmado innecesaria y excesivamente a la opinión pública, particularmente a los poseedores de perros, puesto que una cosa es que este animal pueda enfermar y otra, bien distinta, que pueda difundir al hombre la infección. Ambos autores no han conseguido demostrar la eliminación de toxoplasmas, ni siquiera con aplicación de inmunodepresores, en el perro.

En el cuadro I aparecen datos de algunas encuestas epizootiológicas realizadas en España.

RESULTADOS DE ALGUNAS ENCUESTAS EPIZOOTIOLÓGICAS EN ESPAÑA

Especie	N.º de ejemplares	Procedencia	Técnicas diagnósticas	Resultados %	Autor y observaciones
Codorniz	9	Zaragoza	Aislamiento	11,1	GÓMEZ LUS (1967)
Gorrión	21	íd.	íd.	4,7	GÓMEZ LUS (1967)
Gato	101	Madrid	IF	54,4	APARICIO GARRIDO y col. (1972a)
íd.	169	íd.	Coprológico	0,59	APARICIO GARRIDO y col. (1972a)
Perro	1	Córdoba	Clín e hist.	—	MARDONES SEVILLA (1967)
Cerdo	102	Zaragoza	SFT	43,1	GÓMEZ LUS (1967)
íd.	23	íd.	Aislamiento	4,3	GÓMEZ LUS (1967)
íd.	90	Córd. y Tenerife	SFT + FC	11,1	MARDONES SEVILLA (1969)
íd.	129	Madrid	IF	44,0	APARICIO GARRIDO y col. (1972b)
Vaca	63	Zaragoza	SFT	14,2	GÓMEZ LUS (1967)
íd.	50	Córdoba	SFT + FC	8,0	MARDONES SEVILLA (1969)
íd.	148	Madrid	IF	35,8	APARICIO GARRIDO y col. (1972b)
Oveja	135	Zaragoza	SFT	45,1	GÓMEZ LUS (1967)
íd.	20	Córdoba	SFT + FC	15,0	MARDONES SEVILLA (1969)
íd.	84	Madrid	IF	50,5	APARICIO GARRIDO y col. (1972b)
Cabra	248	Zaragoza	SFT	32,6	GÓMEZ LUS (1967)
íd.	20	Córdoba	SFT + FC	5,0	MARDONES SEVILLA (1969)
Conejo monte	56	Zaragoza	SFT	16,6	GÓMEZ LUS (1967)
Liebre	32	íd.	SFT	34,3	GÓMEZ LUS (1967)

IF = Inmunofluorescencia  
 SFT = Reacción de SABIN y FELDMAN  
 FC = Fijación del complemento.

Cuadro I

### 3.2.2.1. *El hombre.*

Por evidentes razones, merece un apartado independiente entre los hospedadores intermediarios. Prácticamente en la totalidad del planeta se encuentran infecciones por *T. gondii*, que a su carácter eurixeno une el de cosmopolita. En líneas generales, no obstante, puede afirmarse que la prevalencia es más alta en zonas cálidas y húmedas, que en las frías y en las áridas. Incluso en los trópicos, las zonas de gran altitud están menos contaminadas. PIEKARSKI (1964) calcula que del 30 al 50% de la población mundial está parasitada y FRENKEL (1971) viene a coincidir, al afirmar que 1/3 de la población humana tiene títulos serológicos positivos. Sin embargo, la distribución geográfica es muy irregular. En Europa y EE. UU. de Norteamérica, WALTON (1971) calcula que los índices de portadores de anticuerpos oscilan entre el 20-30 % de los individuos, mientras que cifra el porcentaje entre 50-70 para Hispanoamérica y magnitudes parecidas para Africa. Para este continente, aunque faltan muchos datos, ROEVER-BONNET (1972) aporta índices del 30% para Africa Oriental, 45% para Kenia y 77% para Tanzania. BOTROS y JAMISON (1972) encuentran en Egipto del 10,6 al 27,6 por ciento, según la técnica diagnóstica empleada (HA e IF, respectivamente).

En nuestro país, BALLABRIGA y OPPENHEIMER (1949) diagnosticaron los primeros casos, seguidos de NÁJERA y PÉREZ MORENO (cit. APARICIO GARRIDO, 1967). Las primeras encuestas las llevaron a cabo SOLER DURALL y VILARDELL VIÑAS (1955), con toxoplasmina, encontrando 27,6% de reacciones entre 1.053 personas estudiadas. MESTRE ESPINACH (1962), empleando la fijación de complemento, halló un 56% de positivos, reaccionantes. En 1967, GÓMEZ LUS estudió 1.117 personas en Zaragoza, mediante la toxoplasmina, hallando 52,0% de reaccionantes. Con SFT los títulos positivos alcanzaron al 41,3% de los estudiantes (249). Este mismo autor aisló una cepa a partir de placenta y otra de sangre menstrual, al tiempo que describió cuatro casos clínicos. Por su parte, APARICIO GARRIDO (1967, 1968, 1970, 1971a, 1971b, 1972a, 1972b, 1972c, 1973), APARICIO GARRIDO y col. (1968, 1972a y 1972b) y MATILLA (1969) han estudiado igualmente diversos aspectos de la parasitosis en la zona central de nuestro país. Mediante inmunofluorescencia, APARICIO GARRIDO y col. (1972b) encontraron 46,4% de reacciones. REY CALERO y cols. (1969)

estudiaron primoinfecciones en la provincia de Cádiz, con 47,7% de positivities en personas de vida rural y 26,7% en los que vivían en la costa, creyendo en la existencia de factores ligados a la estrecha relación con los animales. PEREIRA y col. (1971) también estudian algunos problemas mediante reacciones serológicas, encontrando hasta 50% de reaccionantes y recomendando el tratamiento de los pacientes, en las fases agudas. Otros autores que se han ocupado de diversos aspectos de la toxoplasmosis humana en nuestro país son COVALEDA y SOLER (1952), SAIZ MORENO (1965), MIRA GUTIERREZ y REY CALERO (1966), REY CALERO y MIRA GUTIERREZ (1966a, 1966b) TEJERINA RAYGADA (1970) y otros. ROEVER-BONNET (1972) sin citar procedencia, señala un 81% de reaccionantes positivos en Barcelona. El mismo autor recoge diversos datos de Europa, indicando los siguientes: Piacenza (Italia) 7%; Amsterdam (Holanda) 45%; Milán (Italia) 65%; París (Francia) 90%. Para Gran Bretaña, SCOTT (1972) advierte que la incidencia aumenta, a consecuencia de la inmigración de negros de la Commonwealth, en los que es muy alta la tasa de infectados (hasta 89% en algunos grupos).

En EE.UU. de Norteamérica, las cifras más bajas corresponden a Alaska, donde el proceso es desconocido en la especie humana. En los Estados de la costa atlántica hay porcentajes significativos y, en cambio, en las zonas áridas del SO. y del O. es menor la prevalencia (FRENKEL, 1971). SANGER (1971) considera como promedio de individuos serológicamente positivos en Norteamérica entre el 17 y el 35%. En Guatemala casi el 100% y en Cuba el 31,8% (FRENKEL, 1971 y GARCIA-LANDA, 1967, respectivamente).

En Asia, PRAKASH y col. (1970) cifran la prevalencia en la India en 14,8% de individuos (con HA) o 20,9% (con SFT). En Japón y Corea los porcentajes de reaccionantes son bajos (5-20%) y en Hongkong uno de los más bajos del mundo (6,2%), sin razones aparentes (LUDLUM y col. 1969).

En las islas del Pacífico figuran zonas de intensa contaminación, como la Isla de Pascua, Tahití, etc., en las que se llega a la totalidad de la población adulta.

Aunque deliberadamente rehuimos la descripción de los problemas clínicos, permítasenos citar, al menos, las dramáticas consecuencias de esta infección, que, por fortuna, muy pocas veces suele tener tal desenlace. Según HODES cit. por WILHELM, 1972), la infección del feto tiene estas consecuencias:

- 12% de ellos mueren.
- 85% muestran retraso mental.
- 80% sufren ataques.
- 65% exhiben espasticidad.
- 50% tienen grave pérdida de la visión.
- 20% padecen hidrocefalia.

De los que viven hasta los cuatro años, sólo el 8-16% de los casos son intelectualmente normales. RODRIGUEZ y col. (1972) también han analizado el problema de las infecciones congénitas. Acaso convenga citar también aquí que, entre los enfermos psiquiátricos, hay altos porcentajes de reaccionantes. APARICIO GARRIDO y PANIAGUA REDONDO (1968) observaron entre epilépticos un 70,5% de reaccionantes, en oligofrénicos 50,0% y en esquizofrénicos 43,5%. GARCIALANDA, en Cuba, halló 70,8% de reaccionantes entre los varones acogidos a instalaciones para enfermedades mentales y JEFFRESS (1972) también cree en la relación de la toxoplasmosis con deficiencias psíquicas. Otros autores son menos alarmistas. CARADUS y DEY (1972), en un estudio que comprendió 3.400 individuos con IQ inferior al 52%, sólo hallaron un caso congénito y cuatro más sospechosos. Indudablemente, no es la toxoplasmosis la única causa de los retrasos mentales, pero puede ser una de ellas y sus consecuencias son demasiado dramáticas para que las silenciamos.

En cuanto a la infección congénita, KERR (1972) sólo halló 1/20.000 casos y KOPPE y col. (1972), entre los hijos de más de un millar de mujeres afectadas, sólo encontraron 12 niños reaccionantes positivos y de ellos sólo cinco con manifestaciones clínicas.

El factor *edad* es interesante. Hasta los cinco años son escasos los individuos reaccionantes por infección post-natal. Desde los cinco a los 15, comienza a elevarse la gráfica de positividad, para alcanzar entre los 15-25 años una tendencia creciente, que llega al máximo, según las zonas estudiadas, entre los 20-30-50 años. Al nivel de esta última edad, se mantiene estacionaria la curva o tiende a descender (SOLER DURALL y VILLARDELL VIÑAS, 1955; JIROVEC, 1966; JANKO y CZEIZEL, 1970; SCHAKARIN y col. 1971; ALEXANDER y col. 1972).

No hay pruebas concluyentes de que el *sexo* tenga alguna influencia, a pesar de que sí hay trabajos que dan cuenta de hallazgos superiores en hombres o mujeres. BEVERLEY (cit. por JANKO y CZEI-

ZEL, 1970) encontró mayores índices en mujeres, pero LUDLUM (1966) observó lo contrario. GÓMEZ LUS (1967) entre población estudiantil no halló diferencias. GARCIA-LANDA en sus estudios (*ibíd.*) sobre acogidos a instalaciones psiquiátricas, también encontró diferencias, con porcentajes más altos en varones. JANKO y CZEIZEL (*ibíd.*) también señalan ventaja a favor de los varones. Por su parte, JIROVEC (1966) observó más casos en mujeres. Analizando las contradicciones, puede llegarse a la conclusión de que no hay diferencias entre los sexos, más que las derivadas de las mayores oportunidades que uno u otros pueden tener para contaminarse. A este respecto cabe mencionar los trabajos de SIIM (1960) en los que demuestra que la mayor incidencia entre las amas de casa danesas se deriva de que manipulan las carnes más que los hombres. Nuestro colega MARDONES SEVILLA (1969) ha estudiado el problema en las especies porcina, bovina, ovina y caprina y su cálculo de la  $\chi^2$  no demostró ningún tipo de significación estadística en las diferencias entre los sexos.

El *género de vida*, ciudadana o rural, sí tiene importancia. SCOTT (1972) ha observado índices superiores en el campo (36%) que en las ciudades ((2%), pero las estadísticas pueden modificarse rápidamente por efecto de la emigración de las zonas rurales a las urbanas, en busca de trabajo en la industria. BEVERLEY y col. (cit. JANKO y CZEIZEL, *ibíd.*) han observado este fenómeno en relación con los inmigrantes de color en Gran Bretaña, como ya dijimos. En las gentes de color por ellos estudiadas, la frecuencia de uveitis es hasta seis veces superior a la observada en los británicos de origen, lo que no se puede interpretar como predisposición racial, simplemente, sino en combinación con la alta frecuencia de toxoplasmosis entre los negros problema. La explicación de la mayor prevalencia en el campo, deriva del contacto más estrecho que hay con los animales, mediato o inmediato.

La *actividad profesional* influye también en las posibilidades del contagio. BEVERLEY (1954, cit. por SCOTT, 1972) estudió una población en la que el promedio de reaccionantes era del 2%, observando que subía al 12% cuando se separaban los empleados de matadero y los veterinarios, y alcanzaba el 67% entre tramperos y criadores de conejos. Según HOARE (1956), la mayoría de los casos diagnosticados en Gran Bretaña corresponden a cuidadores de animales o relacionados con ellos. MURAKAMI (1964), en condiciones



bien distintas, también halla elevados índices de reaccionantes entre cuidadores de perros, veterinarios, empleados de mataderos, granjeros de conejos y aves, etc. Extrayendo consecuencias, llega a formular conclusiones de tipo social y económico, en el sentido de que, en determinadas condiciones, la toxoplasmosis puede ser una enfermedad más frecuente entre los estratos sociales inferiores. SCHNURRENBERGER y col. (1964) confirman el papel del contacto con animales, pues hallan cifras más altas de prevalencia entre los estudiantes de Veterinaria, que entre los de Medicina. Más pruebas sobre el papel del contacto con animales o sus productos, las aportan SIBALIC y RADOVIC (1972) FERREIRA JAMRA (1972) MIKAMI y Koyama (1972). Estos últimos encuentran los más altos porcentajes entre los empleados de mataderos y JENNINGS (1972) observó relación positiva entre la manipulación de alimentos de origen animal, destinados a perros y gatos, y la frecuencia de las reacciones positivas a la toxoplasmosis.

JANKO y CZEIZEL (1970) vuelven a insistir en la influencia de la profesión, con datos valorados estadísticamente. A este respecto, para el personal médico puede tener interés conocer los datos de KOWALEWA y SMAIKINA (1966), quienes comprobaron un 27,5% de casos serológicamente positivos en el personal que trabajaba en maternidades y 34,9% en los de otros establecimientos sanitarios. En la URSS, SCHAKARIN y col. (1971) han hallado una infección diferente entre el personal médico y colaborador (médicos, 15,3%; auxiliares, 30,1%; otros colaboradores menos cualificados, 42,2%) aparte de señalar mayores índices con arreglo a los avances de la edad. Sería interesante conocer las causas, pero el lector se siente tentado de atribuir este creciente porcentaje de contaminación, paralelo a la menor cualificación profesional, como ligado a una negligencia en las prácticas de asepsia o simplemente higiénicas.

Es evidente la relación entre los *hábitos gastronómicos* (consumo de determinadas carnes, preparadas de modo también peculiar) y la existencia de toxoplasmosis. Aparte de otros muchos que pueden citarse, y a los que nos referimos al tratar de las materias virulentas, resulta particularmente plástico el referido por SZKOP-FRENKEL (1972), correspondiente a Israel, país en el que conviven poblaciones que difieren étnica, cultural y religiosamente. Entre los árabes, que gustan de comer carne de ovino poco asada, el porcentaje de reaccionantes llega hasta el 56%. Entre los judíos de ori-

gen iraní, con gustos semejantes, el porcentaje es del 43,1%. Entre los judíos de procedencia norteafricana, baja al 29% y, por fin, entre los judíos europeos 18%. Los más observantes de la ley *kashruth*, que exige comer la carne tras haberla lavado durante media hora en agua, posteriormente someterla a la acción de una salmuera y, finalmente, cocinarla de modo "que no se vea la sangre", son los menos afectados. En estas condiciones, los posibles quistes presentes quedan inactivados ciertamente.

Para terminar, señalemos el interés del conocimiento de la relación que pueda haber con la *gestación*. Ya indicamos que PEREIRA y col. (1971) estiman que procede la investigación y tratamiento de las embarazadas en que esté indicado, a fin de evitar las taras posibles por infección del feto. KELLER y col. (1971) estudiaron 3.422 mujeres gestantes (4.º-7.º mes) y localizaron 26,8% de positivas en la primera gestación y sólo 9,7% en la segunda, por un fenómeno de inmunidad, como también se ha observado en la oveja. En opinión de estos autores, las gentes deben estar sometidas a control y si hay una elevación de la tasa de anticuerpos, procede el tratamiento. KUPKA (1972), a la vista de los riesgos que entraña la infección congénita, pues la postnatal no tiene mucha importancia en la generalidad de los casos, recomienda el análisis habitual y señala los buenos resultados obtenidos en las clínicas obstétricas en que se lleva este control y se realizan los tratamientos oportunos. GRENIER DE CARDENAL y col. (1972) y DURR y NIEL (1972) llegan a recomendar la práctica del análisis prematrimonial, para descubrir las posibles infecciones ocultas. Entre nosotros, también APARICIO GARRIDO (1972a), ha estudiado el papel de la toxoplasmosis como causa de infertilidad.

#### 4. CICLO BIOLÓGICO

La evolución de *T. gondii* difiere en los hospedadores definitivos, en los intermediarios y en los medios hísticos. De acuerdo con las variaciones observadas, se admiten los siguientes estadios:

- a) *Fase proliferativa*. Característica de los hospedadores intermediarios y de medios hísticos, pero también observada en los felinos, se inicia con la llegada de los *zoítos* (quistes), *esporozoítos* (ooquistes) y, en ciertas condicio-

nes, los *trofozoítos* (procedentes de la infección aguda). Los parásitos invaden elementos celulares de numerosos tejidos, pero, de modo preferente, el muscular (músculos del esqueleto, diafragma y corazón) el nervioso, la retina, etc. El parásito se multiplica por un método asexual peculiar (endodiogenia y endopoligenia, ZYPEN y PIEKARSKI, 1967), formando acúmulos citoplasmáticos (Fig. I) que, al destruirse la célula hospedadora, tienen apariencia de quistes. Son las "colonias terminales" o pseudoquistes, carentes de membrana propia (la existente procede de la célula hospedadora), característicos de la fase aguda, en cuyo momento, histológicamente, se pueden apreciar restos celulares de la hospedadora, con reacción periférica a base de elementos epitelioides, linfocitos e incluso formación de focitos de necrosis. El número de trofozoítos en cada colonia terminal no suele pasar del centenar. Es fase sensible al tratamiento quimioterápico. Excepcionalmente pueden hallarse invadidos los núcleos de los leucocitos polinucleares (SEANUD, 1970) y los de las células de histocultivo (REMINGTON y col. 1970).

- b) *Fase quística o de reposo*. Igualmente presente en los hospedadores definitivos e intermediarios, pero ausente de los histocultivos (sólo JACOBS, 1967, sospecha que puedan formarse). Deriva de los trofozoítos liberados de las colonias terminales, en la fase precedente, los cuales invaden los mismos tipos de células allí citados, pero con mayor posibilidad de persistencia en músculo cardíaco, diafragma y especialmente, sistema nervioso central, en particular el encéfalo (según VERMA y BOWLES, 1967, el 80-97% de los quistes encefálicos se hallan localizados en los lóbulos olfatorios). Los quistes tienen membrana propia, de 150-200 A de espesor (ZYPEN y PIEKARSKI, 1966), glucogénica y argirófila. El número de zoítos albergados en el interior puede oscilar entre varios centenares y 14.000. El quiste tiene forma esferoide, salvo en localización muscular, en que se alarga de modo fusiforme, para disponerse en el sentido de las fibras. El interior está repleto de los zoítos, que aparecen poligonales a la sección, ocupando los espacios intermedios una masa densa electrónicamente (FRENKEL, 1971).

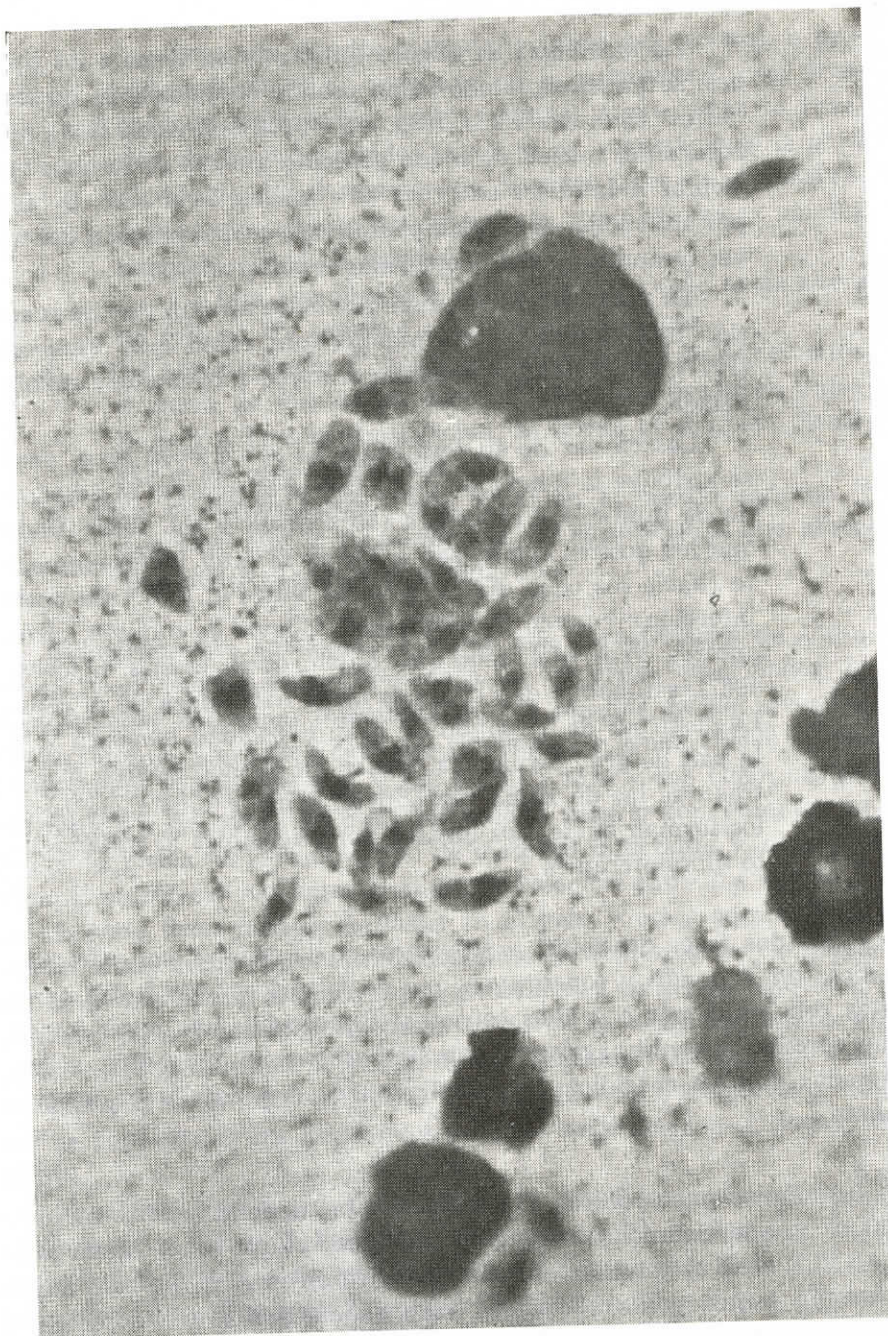


Fig. 1.—*Toxoplasma gondii*. Frotis de peritoneo de ratón infectado. Fase de formación de un pseudoquiste o colonia terminal, en el citoplasma de un macrófago (3.000 x)

La existencia de quistes diminutos en torno a los típicos, se ha interpretado como posible formación de quistes "hijos" (van der WAAJ, 1959, cit. HUTCHISON y col. 1969), por rotura del inicial, de modo parecido a como se forman vesículas hidatídicas externas al romperse la madre. O bien por activación del quiste primitivo, por disminución del nivel inmunitario del hospedador u otras causas.

Es notable que el quiste no incite ningún tipo de reacción morfológica, de tal manera que, como dice FRENKEL (1971), se encuentra desnudo, aunque inmunológicamente sitiado.

Las causas de su formación no se conocen bien, pero se atribuye la detención de la fase proliferativa al desarrollo de inmunidad específica (HUTCHISON y col. 1969). Dado que los quistes comienzan a formarse muy tempranamente (hacia los ocho días y, a veces, entre el 5.º-6.º día post-infección), cuando la inmunidad todavía es mínima, otros autores creen que tiene que haber otras causas (JACOBS, 1967), estimando que depende de la naturaleza de la cepa. Las estirpes de *T. gondii* de gran capacidad invasora y, a la par, de gran virulencia, tardan en formar quistes, mientras que las de ritmo reproductor lento y virulencia baja, los forman antes. Los quistes son insensibles al tratamiento quimioterápico.

Las dos fases descritas, *proliferativa* y de *quistes*, son características de *T. gondii* y constituyen una de las diferencias fundamentales con los demás coccidios estrictos (Eucoccida). Las otras fases, que veremos a continuación, ya son similares en gran medida, a las seguidas por los coccidios. Las analizaremos con detalle posteriormente.

- c) *Fase agamogónica*. Preferimos esta denominación, mejor que definirla como esquizogónica, puesto que, según se verá al estudiar el ciclo biológico en el gato, no sólo hay esquizogonia verdadera, sino endodiogonia y endopoligenia, aunque no faltan autores que consideran que ambas no son más que una esquizogonia peculiar.

Por paso directo al epitelio intestinal (zoítos), o previa multiplicación asexual en la submucosa o en otros órganos (trofozoítos o esporozóitos), tiene lugar la invasión de las vellosidades intestinales, respetándose la zona glandular, con formación de diversos tipos de merozoítos, que pueden atacar sucesivamente otras células y, por fin, dar paso a la fase siguiente.

La fase agamogónica sólo se ha observado hasta ahora en felinos. Es sensible a los quimioterápicos.

- d) *Fase gametogónica*. Consiste en la formación de gametocitos, a partir de merozoítos diferenciados, que producen anisogametos. Tras la conjugación, se forma el ooquiste. Sensible a los quimioterápicos.
- e) *Fase de esporulación*. Tiene lugar en el medio externo y concluye con la formación de los esporocistos, que albergan cuatro esporozoítos cada uno.

Biológicamente hablando, la forma más característica de adquirir la toxoplasmosis está vinculada a los ooquistes esporulados. La demostración del papel infectante de los mismos exigió investigaciones intensas, llevadas a cabo por HUTCHISON y WORK (1969b), WORK y HUTCHISON (1969), FRENKEL y col. (1970) y SIM y col. (1969, cit. por HUTCHISON y col. 1970). En ellas fue preciso separar convenientemente los ooquistes de todo otro tipo de material infectante y, al mismo tiempo, establecer sin lugar a dudas la relación entre los mismos y las diversas fases hícticas halladas en el gato y otros animales. Estudios ultraestructurales e inmunológicos lo demostraron cumplidamente. Hasta ahora, el único grupo de animales en los que cabe completar el ciclo *ooquistes-hospedador-ooquistes* es el de los felinos, ya citados (GALUZO, 1970; WALLACE, 1970; WEILAND y KÜHN, 1970; JANITSCHKE, 1971; KÜHN y col. 1972). Por otro lado, el ooquiste es la forma de contagio de los herbívoros y de los vegetarianos (OVERDULVE, 1970b).

Morfológicamente, los ooquistes de *T. gondii* recuerdan considerablemente a los de *I. bigemina*, particularmente la llamada "raza pequeña" de este coccidio, pero difieren sus dimensiones (9-11 × 11-14, promedio 11 × 12  $\mu$ , para *T. gondii*. De 10-16 × 7,5  $\mu$  para *I. bigemina*). Son de forma elipsoide globulosa, con fina membrana, carentes de micropilo y de casquete polar. Recién eliminados, su maza zigó-

tica ocupa casi totalmente el interior. Al cabo de varios días, en condiciones adecuadas de humedad, oxigenación y temperatura, esporulan (en 2-3 días a 24° C; 5-8 días a 15° C; 14-21 días a 11° C; muerte térmica a 45-50° C, FRENKEL y col. (1970), formando dos esporocitos de  $6 \times 8 \mu$  en cada uno de los cuales se desarrollan cuatro esporozoítos, de unas  $2 \times 8 \mu$  (FRENKEL, 1971), con presencia de un cuerpo residual (SHEFFIELD y MELTON, 1970). A partir de este momento son infectantes.

#### 4.1. *Influencia de la cepa.*

La especie *T. gondii* no está constituida por un agregado de individuos homogéneos, sino que, como otras, consta de una serie de poblaciones que difieren a un cierto nivel, aunque se admite que hay un serotipo universal (WALTON, 1971). Las variaciones de actividades en las diversas cepas han sido denunciadas repetidas veces. SAMIR AFRAM (1966) observó considerables discrepancias de comportamiento ante la infección de ratas y ratones, no sólo en lo relativo a la respuesta serológica, sino también en cuanto a la formación de quistes y otras estructuras. WITTE y PIEKARSKI (1970), en experiencias con gatos, apreciaron que no todas las cepas daban lugar a la formación de ooquistes, es decir, no todas completaban el ciclo, apreciando también diferencias en el período de prepatencia, otros autores (JANITSCHKE, 1970). Estos hechos han llevado a la Comisión de Expertos de la OMS (1969) a recomendar que, ante cualquier aislamiento de *T. gondii*, se proceda a identificar claramente el origen, con detalles relativos al hospedador, persona que la aisló y demás, haciendo cuanto antes su valoración, en todos los detalles, pero particularmente la virulencia, a fin de conocer las modificaciones ulteriores que pudieran provocarse.

El animal experimental tipo es el ratón y, según la virulencia, es posible provocarle la muerte incluso con sólo dos ooquistes (WITTE y PIEKARSKI, 1970). Las cepas más virulentas matan al ratón sin llegar a formar quistes. Otras, menos virulentas, provocan enfermedad manifiesta o subclínica, con formación de quistes al cabo de 18-21 días. Por supuesto, el problema no depende unilateralmente del parásito, pero la naturaleza de éste sí tiene interés. La virulencia debe expresarse en términos cuantitativos, tipificando los inóculos.

Los pases sucesivos, particularmente en el ratón blanco, tienden a incrementar la virulencia de los aislados, por cuanto se seleccionan

las variantes más virulentas de la población. Son particularmente adecuados a este fin, los pases por la rata *Mastomys coucha* y por tití (*Callithrix jacchus*) en los que un solo pase basta para incrementar la virulencia. Son más estabilizadores los pases por embrión de pollo (OMS, 1969).

HECHT (1970) ha comprobado la posibilidad de modificar el comportamiento natural de una cepa, mediante el tratamiento del hospedador con sulfamidas, para reducir la patogenia de las virulentas que, de este modo, en vez de matar en fase aguda, llegan a formar quistes. CENTURIER (1970) también ha observado este comportamiento, apreciando diferencias de actuación según el origen de las cepas.

Probablemente, la multiplicación de *T. gondii* en el embrión o en el feto de los hospedadores receptivos, tenga el mismo efecto que el pase por un animal semejante, pues las cepas aisladas de abortos, tanto humanos como animales, suelen ser muy virulentas.

#### 4.2. Factores predisponentes o concomitantes.

En la aparición de toxoplasmosis clínica y, posiblemente, también a nivel estrictamente parasitológico, tienen influencia diversos factores, que afectan al hospedador. BEVERLEY (1969) atribuye mucha importancia a las infecciones concomitantes (moquillo, en el perro; tuberculosis y paludismos fiebre amarilla, enfermedad de las inclusiones citomegálicas, anquilostomiasis, linfosarcoma, enfermedad de HODGKIN (LUNA y LICHTIGER, 1971) etc. en el hombre. Experimentalmente se ha comprobado el papel de estas infecciones mixtas en ratones, con *T. gondii* y *Plasmodium berghei*, agravándose el proceso por inmunodepresión de probable origen competitivo antigénico (STRICKLAND y col. 1972). La confirmación del papel de la inmunodepresión es muy amplia, pero también los propios tratamientos antimitóticos, más las simples situaciones de "stress", pueden activar focos latentes (BEVERLEY, *ibid.*). El interés del problema es muy grande, si pensamos en las consecuencias de la activación de una infección latente durante el embarazo. REMINGTON (1970), considera también importantes las situaciones inmunodepresivas en el hombre, por ejemplo las provocadas terapéuticamente a continuación de trasplantes.

En cierta medida, estas afirmaciones no constituyen una sorpresa, pues la toxoplasmosis está muy difundida y son minoría, en cambio, los casos en que hay manifestaciones clínicas. JENNINGS



(1972) opina que, posiblemente, la mayoría de los enfermos llegan a tal estado a consecuencia de "stress" del tipo más diverso (infecciones bacterianas o víricas intercurrentes, complicaciones de vacunación y, no en último lugar, la propia gestación). Ciertamente, se han observado casos en individuos con inmunidad reducida o suprimida (linfosarcomas malignos, leucemias, terapia inmunodepresoras etcétera. (PIRINGER-KUCHINA, 1972). A la lista de procesos desencadenantes, BERARD-BADIER y col. (1972) añaden la infección por *Pneumocystis carini*.

#### 4.3. El ciclo biológico en el gato.

La liberación de los esporozoítos, a partir de los ooquistes, probablemente tenga idénticos mecanismos a los puestos en práctica con otros coccidios. Desde luego, está comprobada la invasión de la submucosa y de otros órganos extraentéricos, en los que se producen varias generaciones asexuadas por endodiogenia y endopoligenia, antes de que se invadan los epitelios y se realice el ciclo de tipo coccidiano, con esquizontes y gamontes, que acaban por originar ooquistes (BOCH y KÜHN, 1972).

En general, se han realizado relativamente pocos trabajos de investigación histológica con gatos infectados mediante ooquistes. Son mucho más numerosos los llevados a cabo con quistes, administrados por vía oral. Merecen especial mención los de WEILAND y KÜHN (1970), ZAMAN y COLLEY (1970), JANITSCHKE (1970), HUTCHISON y col. (1970), WALTON y WERNER (1970) y PIEKARSKI y WITTE (1971), quienes estudiaron al microscopio óptico, con histología convencional diversos aspectos de la evolución entérica de *T.g.* en gatos. Estudios ultraestructurales, confirmatorios de hallazgos previos y, en otros casos aclaratorios de dudas, han sido practicados por SHEFFIELD y MELTON (1968) COLLEY y ZAMAN (1970), SHEFFIELD (1970) y PIEKARSKI y col. (1971).

Uno de los trabajos más completos, desde el punto de vista del ciclo intraorgánico, a nivel de microscopía óptica, es el de DUBEY y FRENKEL (1972b), que ha servido de base para la preparación del esquema de la figura II. A él nos referiremos fundamentalmente.

Tras la infección oral con quistes, los zoítos se liberan a partir de las dos horas, abundando en el yeyuno y pasando, muchos de ellos, hacia los ganglios linfáticos mesentéricos, al hígado, e incluso

hacia los pulmones. La importancia de esta fase extraentérica es considerable, por cuanto explica cómo el gato es, al propio tiempo, hospedador definitivo e intermediario, tanto si se infecta con quistes, como si ingiere ooquistes esporulados. La mayoría de estas formas hísticas terminarán dando lugar a quistes, formados a partir de las 2-3 semanas (PIEKARSKI y WITTE, 1971, WEILAND y KÜHN, 1970).

La fase intestinal comienza desde las dos horas *p. i.* y se mantiene hasta 27 días (DUBEY y FRENKEL, 1972b) o más (1 mes, según JANITSCHKE, 1970). La zona invadida se inicia en el yeyuno y paulatinamente se propaga hacia el ano, con invasión final del recto (DUBEY y FRENKEL, *ibíd.* En cambio, JANITSCHKE, *ibíd.* no los halló en el intestino grueso). PIEKARSKI y WITTE (*ibíd.*) han encontrado parásitos en localización duodenal, desde el comienzo de este tramo intestinal, sin duda con dosis altas o con cepas de notable poder invasor.

La reproducción de *T. gondii* en el intestino del gato sigue las pautas específicas de este protozoo (gemación interna simple, endodigenia, o múltiple, endopoligenia), más las clásicas de los coccidios (esquizogonia y gametogonia), aparte de un modo extraño, que DUBEY y FRENKEL (*ibíd.*) llaman "plitting" y que traducimos por "hendidamiento". Consiste en la separación de algunos merozoítos, a partir de una masa citoplásmica parasitaria, uni o multinuclear. Todavía habrá que confirmar si se trata realmente de un nuevo modo de multiplicación, o solamente es una observación accidental, incluso un artefacto. La microscopía electrónica puede dar la clave.

La penetración del parásito en las células probablemente está relacionada con los lisosomas, pues en los trofozoítos se hallan estructuras similares a éstos (NORRBY y col. 1968) y la lisis de algunos toxoplasmas seguramente también contribuye, por liberación de algún factor favorable a la penetración, como sugieren las experiencias de LYCKE y col. (1968). Como quiera que sea, el zoíto liberado del quiste se transforma, situándose su núcleo en posición más central (fig. II, 2). En pocas horas (12-18) ya se encuentran en posición endocelular, sobre el núcleo de la célula, formando grupos de 2-3 elementos (de  $2 \times 1-2 \mu$  cada uno) con uno o dos núcleos. Invade, preferentemente, el tercio apical de las vellosidades. Al principio, el núcleo de la célula hospedadora está desplazado, pero no hipertro-

fiado. El método de GIEMSA tiñe delicadamente los parásitos, que son PAS-negativos (fig. II, 3a y 3b).

La imagen histológica a las 12-54 horas denota la iniciación de la reproducción, cuyo resultado es la formación de grupos de 5-10 merozoítos, de  $2-3 \times 1-2 \mu$ , que no adoptan una posición fija. Ya son PAS-positivos y, a veces, aparecen en tinción bipolar por el GIEMSA. Se hallan en el yeyuno e íleon, con una ligera tendencia a implantarse más profundamente en la vellosidad, e incluso en la propia de la mucosa, pero es raro hallarlos en la zona glandular. El núcleo de la célula está hipertrofiado (fig. II, 4a, 4b y 4c). Son las fases "B" de DUBEY y FRENKEL (*ibid.*).

Entre las 24-54 horas aparece una nueva fase ("C", fig. II, 5a, 5b y 5c) que inicialmente se muestra como formaciones redondeadas u ovals, con dos o más núcleos, localizadas en una vacuola citoplasmática. Pronto se convierten en formaciones de roseta o de abanico, con 16-40 elementos dispuestos en torno a un cuerpo residual citoplasmático. Estos merozoítos, en forma de creciente lunar, núcleo subterminal y citoplasma estrecho y alargado, se tiñen ligeramente por GIEMSA y son intensamente PAS-positivos. Se encuentran abundantemente en la base de la vellosidad e incluso en la propia. La destrucción de la célula los libera hacia el lumen (fig. II, 6).

Desde las 40 horas, hasta los 15 días post-infección, aparece un nuevo estadio ("D", fig. II, 7a, 7b y 7c), cuya zona de invasión se amplía hasta el colon. Desaparece la tendencia hacia la localización profunda, pues se hallan preferentemente en el 1-3 superior de los villi, siendo raros en la propia y en el epitelio glandular. Dado su polimorfismo, DUBEY y FRENKEL (*ibid.*) los dividen en tres subtipos. Uno, caracterizado por la presencia de 2-4 parásitos, generalmente muy abundantes entre las 48-72 horas, formado posiblemente por endodiogenia. Otro, derivado del anterior, por división esquizogónica, aparece en grupos de 5-35 merozoítos, abundando entre los días 3-5. Finalmente, también hay otras formaciones producto del "hendidamiento" (splitting) de los parásitos. La tinción por GIEMSA es intensa, mientras que la PAS-positividad es más ligera que en el estadio anterior. No hay cuerpo residual. Es el tipo que más abunda en el intestino y coincide con las descripciones de WEILAND y KÜHN (1970), ZAMAN y COLLEY (1970), WALTON y WERNER (1970). HUTCHISON y col. (1970, 1971), WHITTE (1971), y PIEKARSKI y WITTE (1971).

Otra fase asexual se halla entre los días 3-15 post-infección en el yeyuno, íleon y colon ("E", fig. II, 8a, 8b, 8c y 8d). Tiene caracteres parecidos a la fase "D", por cuanto se dispone en roseta, y deriva de esquizogonia, pero de nuevo aparecen en ella los cuerpos residuales. Sus afinidades tintoriales son similares a las de la fase anterior (ligera PAS-positividad, intensa coloración por GIEMSA) y su localización parecida también. HUTCHISON y col. (1970, 1971) ya habían observado este estadio.

El desarrollo sexual ha sido más estudiado y la concordancia de las diversas descripciones es mayor. La gametogonia solamente tiene lugar en el epitelio de revestimiento intestinal y comienza hacia las 60 horas, dando rapidísimamente paso a la formación de ooquistes. Esta fase se prolonga a lo largo de períodos variables, pero se citan, sobre todo, plazos de 3-15 días.

Los gametocitos masculinos miden  $7-10 \times 5-8 \mu$  (fig. II, 10a, 10b, 10c, 10d, 10e). Al principio aparecen como elementos multinucleados, cuyos núcleos, en número no muy alto, se van disponiendo periféricamente a medida que el parásito va madurando, para dejar centralmente uno o dos gránulos PAS-positivos. En algún momento recuerdan las formas esquizogónicas D y E. A partir de cada gametocito se forman 6-24 gametos biflagelados, de  $4-5 \mu$  de longitud (sin contar el flagelo, que mide  $6-10 \mu$ ) (fig. II, 11). Los gametocitos masculinos son escasos (2-4% del total de gametocitos). Esta fase ya había sido estudiada por ZAMAN y COLLEY (1970) y HUTCHISON y col. (1971).

Los gametocitos femeninos inmaduros muestran un gran nucleolo central. En su citoplasma aparecen numerosos gránulos PAS-positivos, a medida que progresa la maduración. Al final, alcanzan dimensiones de  $7-8 \times 4-7 \mu$  (fig. II, 9a, 9b, 9c, 9d, 9e, 9f, 9g, 9h).

El trabajo de DUBEY y FRENKEL (1972b) resuelve diversos aspectos. 1.º La invasión de zoítos que pasan a los tejidos para formar quistes, convirtiendo al gato en hospedador intermediario. 2.º El regreso de otros, que inicia una secuencia de fases, que parecen derivar unas de otras, pero no con el carácter de generaciones sincronizadas como sucede en *Eimeria* spp. Además, también plantea la posibilidad de que algunos elementos de estas generaciones se desvíen, de nuevo, hacia la formación de quistes tisulares, en vez de continuar hacia la formación de los gametos y los ooquistes finales.

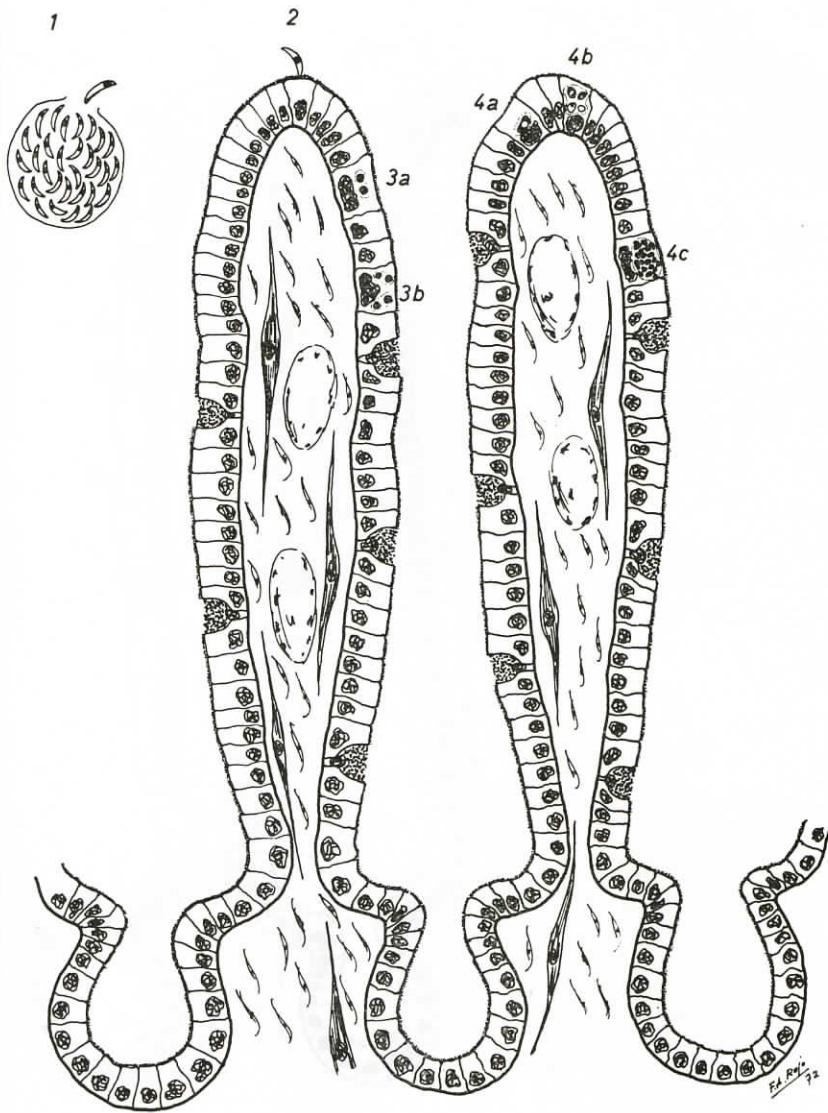
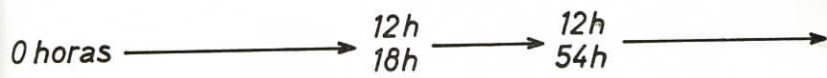
El carácter secuencial de la multiplicación de *T. gondii* en el gato lo confirman los períodos de prepatencia que se han observado, según que el material infectante empleado haya sido una u otra fase del parásito. Con ooquistes, FRENKEL y col. (1970) señalaron un plazo de 21-24 días. WITTE y PIEKARSKI (1970), con otra cepa distinta, comprobaron que se formaban ya a los 7 días. La infección con trofozoítos tiene una prepatencia de 9-11 días (DUBEY y col. 1970). SHEFFIELD y MELTON (1970) fijaron en 3-5 días solamente la prepatencia cuando la infección se hacía con quistes. Estos datos tienen un valor medio orientativo, pues WITTE y PIEKARSKI (1970) con una cepa, encontraron una prepatencia de 2-5 días, en tanto que con otra diferente pasaba a ser de 7. Lo que resulta evidente es que la prepatencia es larga con ooquistes, algo menos con trofozoítos y aún más breve con quistes.

Por último, la duración de la patencia de la infección, es decir, la persistencia de la eliminación de ooquistes, es breve, pues no suele superar 3-15 días (DUBEY y col., 1970; SHEFFIELD y MELTON, 1970; WEILAND y KÜHN, 1970; WITTE y PIEKARSKI, 1970).

#### 4.4. *Multiplicación en medios hísticos.*

*T. gondii* se cultiva bien en embrión de pollo y en una serie de medios hísticos a base de células renales de modo, HeLa, L, etc. Como inóculo, suelen emplearse zoítos procedentes de quistes, o también trofozoítos de la infección aguda que, por otra parte, son el material a utilizar para los sucesivos pases en medios celulares. La penetración celular, mediada por la proteína de carácter enzimático descrita por LYCKE (1972), la efectúa el zoíto por su parte más aguda y se concluye en 15-30 segundos. La endodiogenia repetida da lugar a la formación de colonias con disposición de los elementos formando rosetas o abanicos. Mediante microcinematografía, se ha fijado el tiempo de división en 2,5 horas y el de generación total en 3-6 horas. La microscopía electrónica confirma estos datos, aportando detalles sobre los fenómenos que se producen. El parásito se divide en el interior de una vacuola citoplasmática, rodeándose de un borde oscuro formado por mitocondrias de la célula hospedadora, lo que denota la existencia de un intenso metabolismo. También se aprecian conexiones tubulares, con apariencia de *microvilli*, entre la pared de la vacuola y el parásito (BOMMER, 1970).

Tiempo post-infección



→ 24h / 54h → 32h / 15dias → 3dias / 15dias →

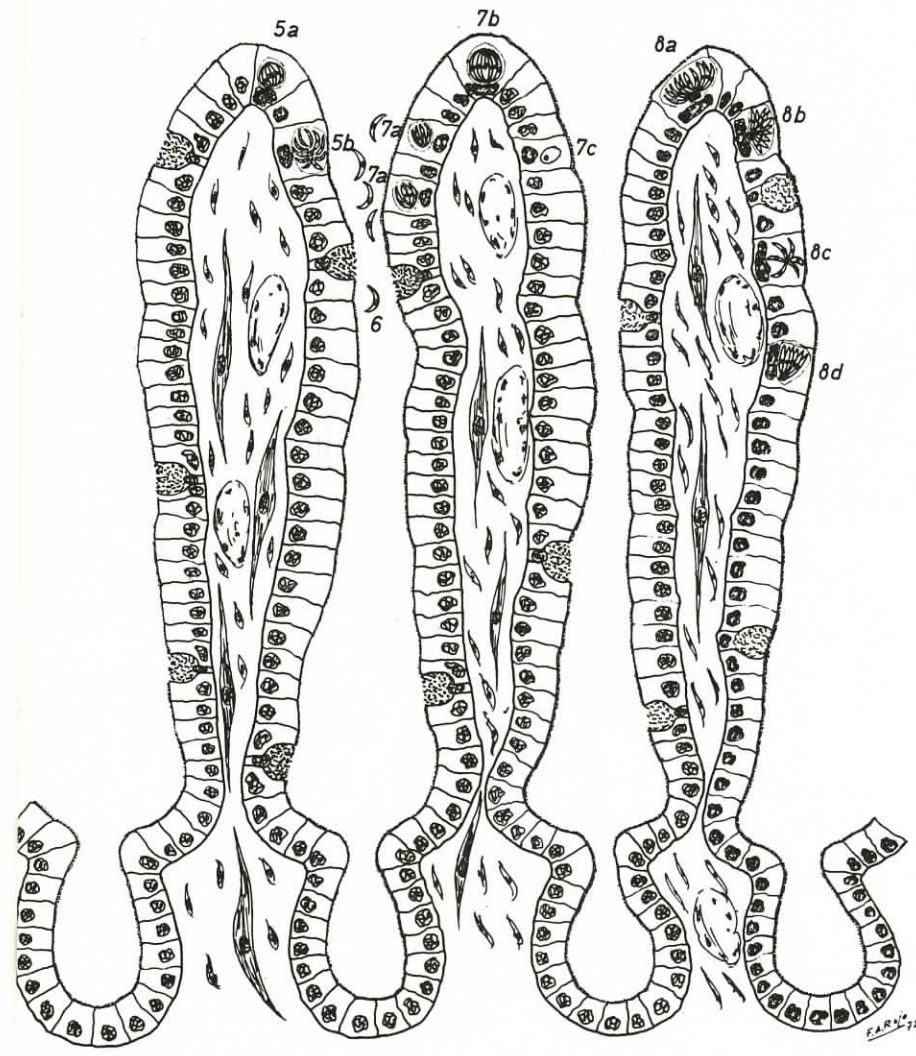


Fig. II.—Ciclo biológico entérico de *Toxoplasma gondii* en el gato doméstico y, posiblemente, en otras *Felis* spp.

(Adaptación original basada en DUBEY y FRENKEL: *J. Protozool.*, 19 (1): (155-177, 1972).

*Parte superior.* Secuencia cronológica de la infección, desde la administración oral de quistes procedentes de cerebro, músculo u otros órganos de ratón hasta la aparición de ooquistes fecales. Las cifras indican el comienzo y el fin del período de hallazgo de las fases dibujadas en las vellosidades inferiores.

1. Quiste liberando un zoito.

2. Invasión de una célula epitelial.

3a y 3b. Parásitos intracitoplasmáticos ("fase A").

4a. Parásito bipolar. 4b Parásito en fase de división. 4c Id. id. ("Fase B").

5a y 5b. Formación del estadio de esquizonte. Los merozoitos se disponen como los gajos de una naranja (5a) o bien adoptan forma de roseta (5b), frecuentemente apreciada en cultivos histicos. En uno y otro caso, es patente el cuerpo residual citoplasmático. ("Fase C").

6. Merozoitos en el lumen intestinal.

7a, 7b y 7c. Diversos tipos de división por endopoligenia, esquizogonia (*s. str.*), y hendimiento ("splitting"). Los merozoitos formados en esta fase no dejan cuerpo residual. ("Fase D").

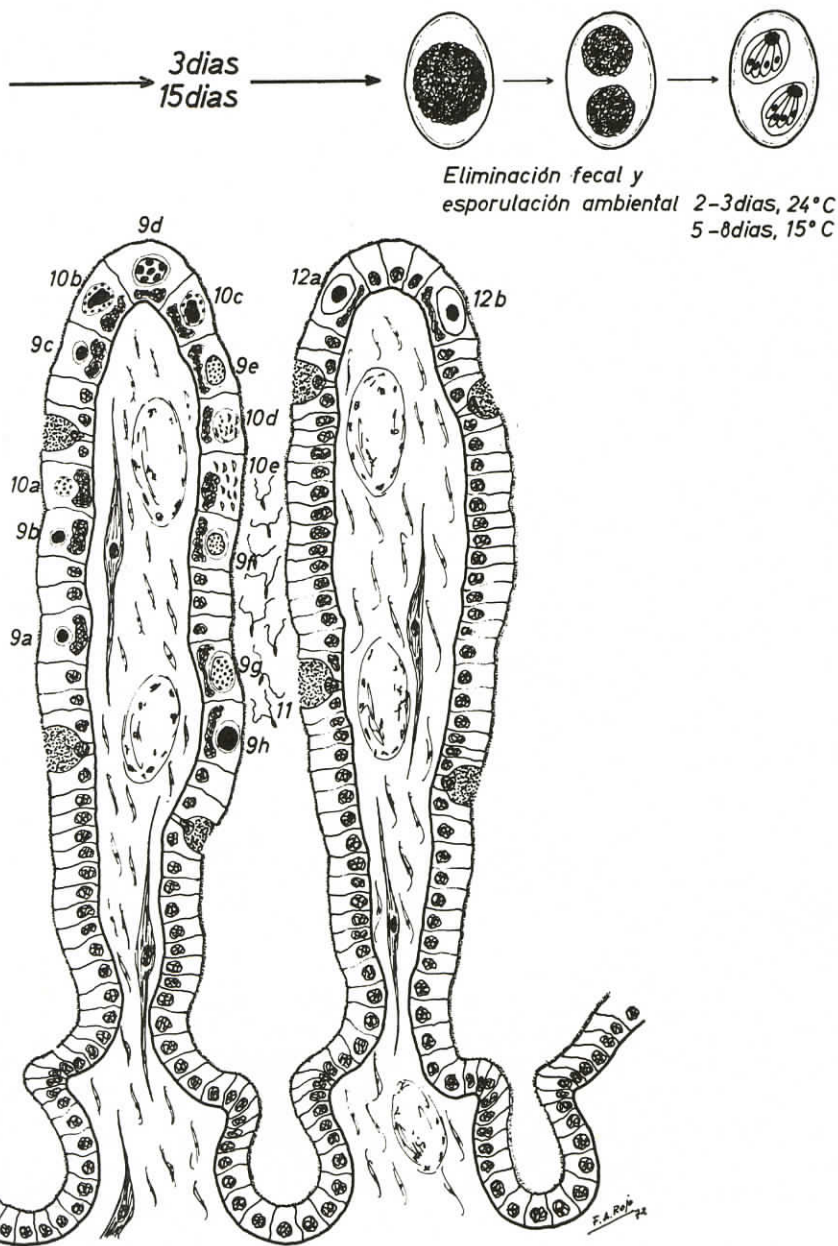
8a, 8b, 8c y 8d. Nueva generación esquizogónica, con formación de cuerpo residual particularmente apreciable en las formas en roseta. ("Fase E")

9a-9h. Gametocitos femeninos en diversos estadios de evolución.

10a-10e. Gametocitos masculinos en diversos estadios de evolución.

11. Gametos masculinos biflagelados

12a y 12b. Gametos femeninos. Finalmente, formación de los ooquistes, que se eliminan sin esporular y posteriormente desarrollan el estadio infectante.





Para FRENKEL (1971), la endodiogenia y la endopoligenia son formas peculiares de esquizogonia y, en su opinión, las formas de roseta que se ven en los histocultivos lo confirman.

SHEFFIELD y MELTON (1970) han conseguido el cultivo en medios hísticos de mono, a partir de esporozoítos liberados de ooquistes procedentes de heces de gato, con los mismos resultados, es decir, la formación final de rosetas. Sólo JACOBS (1967) afirma que puede formarse estructuras equivalentes a los quistes.

## 5. PROBLEMAS EPIDEMIOLOGICOS

### 5.1. *Materias virulentas.*

La presencia de ooquistes en las *deyecciones* del gato, que justifica la infección de los herbívoros y otros animales silvestres no carnívoros, así como la de las personas de hábitos vegetarianos, es la clave de la transmisión *fecal-oral*, que debe considerarse como la forma más genuina de contagio, parasitológica y filogenéticamente hablando. HUBNER y UHLIKOVA (1971) señalan el importante papel de los ooquistes en la epidemiología y refieren que el primero llegó a infectarse accidentalmente. Ahora bien, hay algunos factores a recordar, para valorar epidemiológicamente el papel de los ooquistes. Como afirman CAMPANA-ROUGET y col. (1972) los gatos suelen depositar sus *deyecciones* en el mismo lugar e incluso las entierran. Por tanto, es precisa una diseminación de las mismas, que podría realizarse a expensas de otros animales, como son los roedores. Por otro lado, como hemos visto ya, el período de eliminación de ooquistes en el gato es breve y el número de los mismos tampoco es muy elevado, aunque la carencia de una inmunidad absoluta permite la reinfección y, consecuentemente, la diseminación de ooquistes varias veces en la vida del animal.

La eliminación fecal de otras fases (trofozoítos, merozoítos, etc.) es posible, pero, epidemiológicamente, tiene mucha menos importancia, aunque hay afirmaciones en sentido contrario (DOMINGUEZ CARMONA, 1960). PIEKARSKI y BURI (cit. PIEKARSKI, 1964) no consiguieron hallar formas infectantes en las *deyecciones*, ni en la orina, de perros serológicamente positivos, pese a haber realizado inoculaciones experimentales. En cambio, VERMA y DIENST (1965) afirmaron haber conseguido la transmisión de la toxoplasmosis ex-

perimentalmente inducida, a cerdos que convivían con infectados por vía oral, pero no a los inyectados parenteralmente. Esta diferencia de respuesta, pudiera estar relacionada con el tránsito intestinal, en el primer caso, de formas infectantes procedentes del propio material de partida. Son mayoría los resultados negativos. JACOBS (1967) indica que los animales crónicamente infectados no suelen ser contaminantes. GERLOF (1970) considera muy improbable la contaminación fecal, tras las experiencias realizadas en cobayos, cerdos y perros. WEILAND y col. (1971) tampoco pudieron hallar *T. gondii* en orina ni heces, ni siquiera inyectando parasimpaticomiméticos a los animales infectados. ALLMELING y OPPERMANN (cit. por BOCH y KÜHN, 1972), tampoco lograron demostrar la presencia de formas infectantes en las heces del perro y otros animales (ALLMELING 1970).

En conclusión, la difusión fecal es importante en los felinos, eliminadores de ooquistes, pero no en las demás especies.

Los *músculos, vísceras diversas* (hígado, pulmones), *placenta, cerebro*, etc., constituyen el lugar predilecto de implantación de los toxoplasmas en las especies hospedadoras intermediarias. Incluso en el propio gato y otros Felidae, según hemos visto, pueden hallarse fases del ciclo asexual. Dado que en las fases agudas hay parasitemia, es evidente que pueden hallarse trofozoítos en estos órganos. Sin embargo, epidemiológicamente tienen mucha más importancia los zoítos de las colonias terminales (pseudoquistes) y, sobre todo, los quistes, que vienen a ser una forma duradera, o de reposo del protozoo.

Diversos trabajos muestran que pueden señalarse tres grupos de localizaciones, en orden de permanencia: el sistema nervioso central (sobre todo el encéfalo), corazón y diafragma son los lugares donde más tiempo permanecen viables los quistes. En el hígado también pueden ser duraderos, pero menos que en el grupo anterior. Finalmente, invaden también riñón, bazo, útero, páncreas, ovarios, pulmones, pared intestinal, ganglios linfáticos y otros órganos, con menos persistencia en ellos. A este respecto, la especie hospedadora desempeña un papel importante también.

La magnitud de infección suele ser escasa, de tal manera que histológicamente es muy difícil su localización, incluso en individuos positivos, cuando se trata de infección natural. Predominan en los lóbulos frontales del cerebro. Sin embargo, mediante inocu-

laciones experimentales es posible poner de manifiesto su presencia con gran seguridad, aunque se requieran, en ocasiones, dos o más pases ciegos (WORK, 1967).

En general, hay cierta concordancia entre la positividad serológica y la comprobación de la infección, pero individuos que dan resultados negativos a la serología pueden, sin embargo, resultar positivos cuando se estudian mediante biopruebas.

La especie portadora también tiene importancia. En Europa el cerdo es uno de los animales que más interés tiene, con permanencia de quistes en cerebro y corazón superior a 7 meses, mientras que en el hígado desaparecen hacia el tercer mes y en el resto del organismo hacia el segundo (BOCH y col. 1964a y 1964b; BOCH y KÜHN, 1972). WILDFUHR y WILDFUHR (1971) consiguieron infectar ratas con material de origen porcino, obtenido en el matadero de Leipzig. También CATAR y col. (1969) lograron aislar toxoplasmas en porcentajes variables del 43 al 75% de las mezclas de carnes de cerdo procedentes del matadero de Bratislava (Checoslovaquia).

La facilidad de infección del cerdo, la posibilidad de la infección connatal y la frecuencia del aislamiento de cepas quistógenas, apatógenas para el ratón han sido puestas de manifiesto por BOCH y KÜHN quienes, en 1972, llegan a encontrar porcentajes de infección del 70-80% y llaman la atención sobre la existencia de la toxoplasmosis en el jabalí, confirmando trabajos de ROMMEL y col. (1967), que lograron aislar cuatro cepas a partir de 54 muestras musculares y los trabajos de CATAR (1970). ALEXANDER y col. (1972) resaltan estos datos, referidos a Europa central. En otros países el papel del cerdo puede ser menos importante. FERREIRA JAMRA (1972) señala un 60% de cerdos positivos en Brasil, pero en la India, PRAKASH y col. (1970) cifran el nivel de contaminación en 19.2% y en Japón, NAKABAYASHI y col. (1969) sólo diagnosticaron 95 casos entre 18.867 cerdos.

Sigue en importancia en Europa la *carne de oveja*. PUNKE (1968) demostró la presencia de toxoplasmas mediante la infección experimental en ratones, comprobando positividad en el 64,4% de las muestras, y JACOBS (1967) confirmó el interés de esta especie, junto con el cerdo. También JANITSCHKE y col. (1967) lograron infectar ratones a partir de diafragmas de ovinos con títulos serológicos positivos. Entre nosotros (cuadr I) también han sido frecuentes los hallazgos de ovinos infectados. En la R. F. Alemana, BOCH y KÜHN (1972) han hallado hasta el 80% de los ovinos, reaccionantes positivamente.

te. En ambas Alemanias se estima que en la oveja *T. gondii* es frecuente causa de aborto, igual que ocurre en Gran Bretaña (BEVERLEY y WATSON, 1971, WATSON y BEVERLEY, 1971a, 1971b) y en EE.UU. (FRENKEL, 1970). Otros ovinos, incluidos el muflón, también pueden estar parasitados (CATAR, 1970). La cabra también puede ser vehículo, pero no importante (GILL y PRAKASH, 1970).

La *carne bovina* tiene mucha menos importancia. BOCH y KÜHN (1972) creen que es poco frecuente en Europa central la infección del ganado vacuno y que, en todo caso, la persistencia de los quistes en los músculos no va más allá de 6 semanas. El propio BOCH (1967) y JANITSCHKE y col. (1967) no consiguieron aislar toxoplasmas a partir de pulmones, corazón, hígado, etc. de bovinos con títulos serológicos positivos.

En *perros*, JANITSCHKE y col. (1968) consiguieron demostrar la presencia de *T. gondii* en sus músculos, así como riñones, hígado y pulmón. En cambio, extrañamente, no lo encontraron en cerebro, ni en los ganglios linfáticos. La infección del perro es fácil mediante la alimentación con ratones infectados (BOCH y col., cit por WILDFUHR y WILDFUHR, 1971). Desde luego, el perro figura entre los animales de receptividad alta y los porcentajes de infección en él son elevados (76% han hallado BOCH y KÜHN, 1972) y MARDONES SEVILLA (1967) ha descrito un caso en España, pero la cinofagia no es práctica occidental.

La *carne de gallina* no se considera peligrosa, en general, particularmente la procedente de modernas granjas, con niveles higiénicos satisfactorios. Aunque se ha estudiado concienzudamente la toxoplasmosis, tanto en esta especie como en muchas otras, algunos de los primeros diagnósticos probablemente fueron incorrectos, por confusión con *Lankesterella* (= *Atoxoplasma*) e incluso con fases exoeritrocíticas de Plasmodiidae y Haemoproteidae, frecuentes en las aves. En Europa, puede decirse que tiene poco interés.

En cuanto a otras especies aviares hay que recordar el trabajo de BOEHRINGER y col. (1962) sobre una epizootia espontánea en patos y el aislamiento de una cepa muy virulenta en la codorniz, por GÓMEZ LUS (1967).

En las *ratas*, STRASSMANN (1964) opina que el riesgo por consumo de pequeña ingesta no es considerable, pero cuando la comida contaminante se reitera, con carne cruda, puede haber peligro.

Las consecuencias epidemiológicas de la presencia de *T. gondii* en las carnes son considerables. En primer lugar, en los felinos supone el procedimiento más frecuente de contagio, seguramete, permitiendo que el ciclo biológico se complete. De otra parte, por albergar también quistes extraintestinales, pueden ser devorados igualmente los propios gatos y felinos portadores en general, contribuyendo a perpetuar el ciclo. En cuanto al hombre, en Europa las carnes de cerdo y de oveja son las más frecuentemente parasitadas, con mucha diferencia a favor de la primera. Dado que hay especialidades gastronómicas, en las que la carne está insuficientemente calentada, éste puede ser uno de los modos habituales de contagio en el hombre. En la carne de oveja, en cambio, el riesgo entre los europeos suele ser menor, puesto que el calentamiento es completo (asados etc.), pero cabe la contaminación por llevar en las manos, hacia la boca u otros alimentos los en ella contenidos. Son numerosas las confirmaciones de estos hechos. (JACOBS, 1963; REMINGTON, 1963; DESMONTS y col. 1965; WARREN y DINGLE, 1966; FRENKEL y col 1970).

La presencia de toxoplasmas en los *huevos* de aves no es frecuente. JACOBS y MELTON (1966) no los encontraron en los puestos por portadoras. En infecciones experimentales, sólo consiguieron aislar el protozoo a partir de un huevo, de un total de 327 puestos por 16 aves infectadas. En su trabajo, recogen informes muy dispares, pero concluyen que no es habitual la aparición de *T. gondii* en los huevos.

En Alemania, BOCH y KÜHN (1972) no han encontrado toxoplasmas en huevos de gallina, animal que, en dicho país parece estar infectado con muy rara frecuencia. Concluyen afirmando que el papel de los huevos en la difusión de la protozoosis es poco importante. A idéntica conclusión se adscribe JANITSCHKE (1971).

En Brasil, FERREIRA JAMRA (1972) recoge informes según los cuales se han encontrado hasta 1,9% de infectados. Posiblemente, la infección de la gallina esté más difundida en aquel país.

En cuanto al riesgo de contaminación no puede ser demasiado alto, puesto que las formas presentes en el huevo no son quistes, ni siquiera pseudoquistes, sino trofozoítos. Su resistencia es pequeña, pero, aún así pueden vivir durante dos semanas en la clara y hasta 3-4 en la yema, mantenidos en frigoríficos a + 4° C. La acción del agua hirviendo, durante cinco minutos, puede respetar la vida de los zoítos existentes en la yema (WILDFUHR y WILDFUHR, 1971). Sin embargo, dado que los trofozoítos no resisten la digestión gástrica, las

posibilidades de contagio se limitan a la invasión *per mucosa* pregástrica. En definitiva, sólo el consumo de huevos crudos o insuficientemente calentados, puede implicar algún riesgo (ALEXANDER y col. 1972) y ello sólo en zonas de elevada contaminación.

La aparición de toxoplasmas en la *leche* puede ocurrir coincidiendo con las fases de parasitemia, en el curso de la infección aguda (BOCH y KÜHN, 1972). LANGER (cit. por WILDFUHR y WILDFUHR 1971) dice haber aislado *T. gondii* en numerosos casos, a partir de leche de mujer. Este trabajo, no obstante, ha sido muy criticado y, pese a haber empleado inmunofluorescencia, sus resultados se atribuyen a posibles deficiencias técnicas, tales como el empleo reiterado de portaobjetos, que pueden dar lugar a falsas posibilidades.

Aislamientos positivos a partir de leche de mujer, rata, ratona y perra, también han sido referidos por PIEKARSKI (1964). ROMMEL y BREUNING (1967) hallaron el parásito en leche de ratonas, ratas, cobayas y conejas experimentalmente infectadas, e igualmente en la leche de oveja, pero sólo excepcionalmente en la leche de vaca. Empleando ésta como alimento para ratones y terneros, no sólo no consiguieron provocar infección, sino que ni siquiera pudieron advertir una débil elevación del título sérico.

En cuanto a la cerda, BOCH (1967) señala que no se ha conseguido demostrar la eliminación del parásito en la leche.

En consecuencia, el papel de la leche en la difusión de la toxoplasmosis puede variar con las especies, pero, en general, puede considerarse poco importante. La leche pasteurizada es absolutamente inocua, en este sentido. Por otro lado, en la leche sólo hay trofozoítos que son poco resistentes y cuya vía de invasión tiene que ser, necesariamente, pregástrica.

En la fase de multiplicación activa, *T. gondii* invade la *sangre*, tanto en el hombre como en los animales. Esta parasitemia no tiene gran interés epidemiológico, sobre todo considerando el papel negativo de los artrópodos hematófagos, como veremos en otro lugar. Pero sí tiene importancia clínica, particularmente en zonas en que la prevalencia del proceso sea elevada.

El aislamiento a partir de donantes de sangre, e incluso las infecciones provocadas por transfusión, abundan en la bibliografía médica. DAMATO NETO y col. (cit. por FERREIRA JAMRA, 1972) aislaron *T. gondii* a partir de la sangre de donantes y SCHAKARIN (1968a) entre 2.268 donantes, halló un 9,8% de positividad serológicas, observan-

do mayor frecuencia entre las mujeres y significativamente más porcentaje entre los Rh+ que en los Rh— (casi el doble). El propio autor (SCHAKARIN, 1968b) demostró, mediante inoculación experimental, la existencia de *T. gondii* en un donante, entre un total de 148 serológicamente positivos. MILLER y col. (cit. por LUNDE y SIEGEL, 1970), aislaron también el protozoo a partir de la sangre de una paciente que había dado a luz un niño congénitamente afectado ¡a los 14 meses del parto! Por otro lado, LUNDE y SIEGEL (*ibid.*) describieron dos casos de niños enfermos de leucemia linfocítica, que murieron al recibir leucocitos procedentes de un donante afectado de toxoplasmosis, según se comprobó posteriormente. Estos autores, como otros muchos, llegaron a la conclusión de que convendría establecer la posible relación entre parasitemia y títulos serológicos. Además, es evidente que las transfusiones de leucocitos son más peligrosas que las de sangre total, en atención a que *T. gondii* puede invadir fácilmente los glóbulos blancos, y también porque éstos se administran concentrados. Lamentablemente, no hay datos concretos sobre la duración de la parasitemia.

También en los animales se ha demostrado la presencia hemática de *T. gondii*. A título de ejemplo, citemos los trabajos de KÜHN y WEILAND (1969), en cerdos experimentalmente infectados y los de KÜHN (1972) en gatos, en los que apareció el parásito en la sangre entre los días 10-20 post-infección, y en los perros, de 6-8 días. En ambos casos la infección se había practicado con ooquistes.

La posibilidad de transmitir la toxoplasmosis por medio del *esperma*, la demostraron SANNA y NERY (cit. por WILDFUHR, 1971) en el ratón. Se estima que, en la propagación coital, el papel del macho es más activo que el de la hembra, pero en condiciones naturales no se cree que tenga importancia la cópula en la difusión de la toxoplasmosis.

Respecto a la *saliva*, DOMINGUEZ CARMONA (1960) cita el caso de una mujer gestante que fue mordida por un perro y que dió a luz un niño que murió, en el que se demostraron toxoplasmas. PIEKARSKI (1964) alude a trabajos de BURI, investigando la presencia de toxoplasmas en 99 perros, mediante biopruebas, sin hallar en ningún caso el esporozoo. En cuanto al hombre, CATHIE y col. (cit. por WILDFUHR y WILDFUHR, *ibid.*) estiman posible la saliva en el contagio boca-a-boca humano.

También se ha hallado en las *secreciones pulmonares T. gondii*, e histológicamente se ha comprobado la presencia de quistes en los bordes bronquiales. Por su parte, LEVY y col. (cit. FERREIRA JAMRA, 1972) aislaron de la saliva humana el protozoo, en infecciones aparentes e inaparentes de personas afectas de amigdalitis.

Por último, es evidente que también los fetos, sus líquidos y envolturas, pueden contener *T. gondii*, en especial cuando se ha producido aborto por esta causa. Las contaminaciones relativamente altas de personal humano que trabaja en maternidades, acaso tengan este origen. Entre los animales puede tener interés como vehículo de infección, en los casos de perversión del apetito (cerda, sobre todo) cuando por causas diversas (carencia minerales, etc.) la madre devora sus fetos o sus crías nacidas a término. Tratándose de animales mantenidos en pastoreo (ovejas, etc.) los fetos abortados pueden ser consumidos por animales carroñeros (aves rapaces, mamíferos depredadores, etc.) contribuyendo a la difusión de la toxoplasmosis.

#### 5.2. Resistencia de los diversos estadios.

Las *fases proliferativas* son las más lábiles y sucumben fácilmente ante influencias adversas. La digestión es un buen procedimiento de destrucción, en general. WILDFUHR y WILDFUHR (1971) afirman que bastan 30 minutos de acción del jugo gástrico con acidez normal, para destruirlas. HOLZ (cit. por GRENIER DE CARDENAL y col., 1972, es más terminante, pues estima que a los 10 minutos de digestión péptica ya se inactivan los trofozoítos. SCHAKARIN (1968b) ha estudiado la resistencia de los trofozoítos presentes en la sangre de donantes, indicando que pueden sobrevivir hasta 56 días a la temperatura del frigorífico, cuando la sangre es completa. En los concentrados de hematíes perviven hasta 35 días y en suspensiones diversas de hematíes hasta 40. En el plasma los encontró vivos a los 35 días. Son muy sensibles a los desinfectantes y a la acción adversa de las temperaturas.

Los *quistes* son bastante resistentes, relativamente. BEVERLEY (cit. por HUTCHISON y col. 1969) cree que pasan completos al intestino delgado, sin haber sufrido la digestión gástrica, para dejar libres los zoítos en el duodeno. HUTCHISON y col. (*ibid.*) estiman que soportan de una a dos horas la acción del jugo gástrico y más de seis la de la tripsina, afirmando que la pared quística se destruye pronto,



no así los zoítos. WILDFUHR y WILDFUHR (*ibid.*) también afirman que la digestión gástrica la soportan al menos dos horas y que la actividad de la tripsina al 1% la toleran durante tres.

Particularmente importante es conocer la supervivencia en las carnes de animales de abasto o caza. WORK (1967) señaló que resisten poco al salado, ahumado y cocinado. JANITSCHKE (1971) también confirmó la poca resistencia al ahumado y adobado. Con ello se insiste en las observaciones de SOMMER y col. (1965), que indicaron la inactivación de los quistes en carne y productos cárnicos tras el ahumado y adobado, e incluso en las propias salchichas.

La inactivación térmica se logra con cinco minutos a 160-170° en aceite, en piezas de 5 cm. de espesor, con toda seguridad. En cambio, la refrigeración y la congelación profunda pueden soportarlas durante períodos relativamente prolongados. Trabajos de BOCH y col. (cit. por ALEXANDER y col. 1972) y SOMMER y col. (*ibid.*) permiten establecer el siguiente cuadro:

Refrigeración a + 8° C, hasta 10° C. Pervivencia. ....	14 días
Refrigeración a + 4° C, hasta 10° C. Pervivencia. ....	24 días
Refrigeración a -15° C, hasta - 25°C. Pervivencia ...	35 días

Para la desinfección, SOMMER (1964) recomienda contra los quistes, zoítos y trofozoítos, en trabajos experimentales (desinfección de manos, material, etc.) el alcohol de 70-90°, y el Zephirol-Bayer al 2%. Para los suelos, la cloramina al 2% y la sosa al 2,5%. GEISSLER (1954) también demostró que se destruyen fácilmente todas estas fases.

Los oquistes tienen considerable resistencia, como todos los coccidianos. FRENKEL y col. (1970) observaron que seguían siendo viables al cabo de 4 meses, mantenidos en agua o en ambiente húmedo. JANITSCHKE (1971) los mantuvo en agua del grifo durante un año, y afirmó que eran resistentes a los agentes químicos. En cambio, la desecación puede ser suficiente para inactivarlos en 24 horas. También WITTE y PIEKARSKI (1970) los mantuvieron vivos en muestras fecales de gatos, por lo menos durante siete meses. No obstante, HUBNER y UHLIKOVA (1971) observaron su inactivación en presencia de formol al 1%, con ocasión de estudiar la maduración de los huevos de *Toxocara cati*. Nuevos trabajos (YILMAZ y HOPKINS, 1972) demuestran que los oquistes pueden resistir hasta 30 días en el laboratorio, en placas de Petri descubiertas, y 410 en las mismas condiciones, con tem-

peratura de + 4° C. En el exterior, hasta 46 días en zonas soleadas, con temperatura ambiente de unos 20° C y,, protegidos por la sombra, con 19,5° C de media, hasta 410 como mínimo.

### 5.3. Puertas de entrada.

Filogenéticamente, la *vía digestiva* debe considerarse como la normal en la infección, dado que el ciclo ooquiste-felino-ooquiste se inicia mediante la contaminación de alimentos y bebidas. Incluso en los hospedadores intermediarios es la vía más frecuente.

Actúan como elementos infectantes los ooquistes y los quistes, más los trofozoítos, aunque en mucha menor escala.

El que intervenga una u otra fase parasitaria en determinadas especies y, dentro de ellas, en ciertas poblaciones, depende de deficiencias higiénicas, de hábitos alimentarios (carnivorismo, hábitos gastronómicos, etc.) o de exigencias de la propia crianza (lactancia, por ejemplo).

Las deficiencias higiénicas explican el contagio humano con ooquistes, en muchas ocasiones (alimentos crudos, agua, etc. contaminados). En los vegetarianos es la única explicación plausible para el contagio postnatal, e igualmente aclara lo que sucede en los animales herbívoros. En el hombre, también tiene interés en el contagio de niños de medios pobres, pues en ellos los ambientes sucios son la regla. Independientemente, la propia infancia es más proclive a la contaminación, por cuanto en ella no suelen haberse creado todavía hábitos higiénicos.

En cuanto a los animales depredadores y carroñeros, así como las personas que gustan de platos a base de carne poco pasada, o que manipulan carnes y posteriormente llevan el contagio en sus manos, directa o indirectamente hacia la boca, el papel fundamental lo desempeñan los quistes presentes en cerebro, músculos y diversas vísceras. Los trabajos de DESMONTS y col. (1965) en los acogidos a una institución hospitalaria, en la cual era norma el empleo de carne de ovinos poco pasada, son muy demostrativos: se estableció una correlación positiva entre la ingesta de carne y los títulos serológicos. Igualmente expresiva es la epidemia de toxoplasmosis consecutiva a la ingestión de hamburguesas poco pasadas, que han publicado KEAN y col. (1969) Multitud de trabajos señalan que las carnes de cerdo son las más peligrosas, seguidas de las de oveja y, muy en tercer lu-

gar, las de vaca (JACOBS, 1967). Como especialidades gastronómicas que implican cierto riesgo, figuran los filetes tártaros, los "bistecs" gruesos poco pasados al gusto francés) el "kebab", la "fondue bourguignonne", etc.

La eficacia de la difusión por medio de quistes depende mucho de la menor virulencia que suelen tener las cepas que los forman con rapidez, como hemos visto en otro lugar, aparte de la resistencia a la digestión. En cierta medida, también la supervivencia del parásito en los hospedadores intermediarios, está ligada a la existencia de cepas quistógenas, y a la resistencia a la digestión de este estadio (GALUZO y KRIVKOVA, 1970).

La infección por medio de trofozoítos, es decir, a partir de animales enfermos en fase aguda (fácil presa de los depredadores), o recién muertos (carroñeros) también es posible, a pesar de que se insiste en la poca resistencia de los mismos a la digestión. DUBEY y col. (1970) han demostrado que ello ocurre en los gatos alimentados con ratones enfermos en dicho estadio agudo, afirmándolo también ROEVER-BONNET (1972). La interpretación de estos casos reposa en dos posibilidades. O bien se trata de una invasión digestiva pregástrica, perfectamente admisible y que, en nuestra opinión, explicaría la afección ganglionar de los linfáticos maxilares que han observado, como único síntoma, en gatos contaminados por vía oral KÜHN y WEILAND (1969), o bien hay que aceptar que los trofozoítos pueden llegar al intestino en el interior de fragmentos de carne que, actúan protegiéndolos de la digestión gástrica .

El papel de la contaminación láctea es de menor entidad, aunque podría ser interesante para algunas especies en determinadas circunstancias. Los huevos crudos, por otro lado, no podrían excluirse de esta mención.

Finalmente, ya hemos indicado la posibilidad del contagio humano boca-a-boca.

Probablemente, *T. gondii* no es capaz de atravesar la piel intacta. Sin embargo, bastan diminutas lesiones cutáneas para que, a través de ellas, pueda pasar. SABIN y col., así como UMDENSTOCK y los suyos (cit. por WILDFUHR y WILDFUHR, *ibíd.*) y DOMINGUEZ CARMONA (1960) mencionan la posibilidad de esta vía. También se han comprobado infecciones de laboratorio, por picaduras accidentales.

Tiene importancia real la vía percutánea en cuanto enfermedad profesional, sobre todo entre manipuladores de carnes. Ya vimos

que SIM (1961) afirma que la toxoplasmosis, en su forma linfoganglionar, está más extendida entre las amas de casa danesas que entre los varones y otros grupos de población, precisamente por el manejo de carnes. A este respecto, nos parece conveniente recordar que no siempre ha de atribuirse este hecho a la penetración directa por la vía cutánea, sino que cabe también la contaminación de diversos instrumentos de cocina (cuchillos, etc.) con los que, sin la debida limpieza, se manipulan otros alimentos (pan, por ejemplo). Incluso es admisible que el material virulento sea llevado directamente a la boca. Hay en Parasitología ejemplos bien conocidos de hechos parecidos, incluso con metazoarios, en los que podría ser más difícil este mecanismo de transmisión (p. e. *Paragonimus westermanni*, *D. latum* etc.).

La penetración a través de la *mucosa nasal, conjuntiva ocular*, etc., podría tener lugar por medio de zoítos liberados en la saliva, dada la comprobación de la existencia de quistes en las amígdalas (SIM, 1961) y la observación relativa a la existencia de quistes en bronquios y bronquiolos, que permitirían la contaminación por medio de gotitas de FLUEGGE, WILHELM (1972) admite incluso la posibilidad de que el contagio tenga lugar por ooquistes inhalados. Experimentalmente está demostrada la posibilidad de contaminar animales mediante aerosoles. En los ratones, basta poner una gota de suspensión de toxoplasmas sobre la mucosa nasal, para lograr la infección.

*Placenta.* Las repercusiones que tiene la infección congénita, dan gran interés médico y veterinario a esta vía de contagio, desde el punto de vista clínico (hombre) y económico (animales). No obstante, en la epidemiología su interés no es tan elevado.

La difusión placentaria se comprobó inicialmente en el hombre y, más tarde, en ratas, ratones, cobayas, perros, ovejas, visones, etc.

La infección puede ocurrir mediante trofozoítos que llegan hasta la placenta, vehiculados posiblemente por leucocitos, en cuyo citoplasma están protegidos de los anticuerpos circulantes. Conocida la existencia de parasitemia, es natural admitir este modo de contaminación fetal. Incluso se han encontrado toxoplasmas en el endometrio y en la sangre menstrual (GÓMEZ LUS 1967; FORNEROD-VON DER MUEHL, 1972), en casos de infección latente. Asimismo, se admite la liberación de trofozoítos a partir de colonias terminales presentes en la matriz (endometritis toxoplasmósica), e incluso de quistes,

cuya membrana puede fracturarse como consecuencia de las tracciones, y presiones a que está sometido el útero con motivo de la gestación. Es decir, en un caso se trata de un verdadero transporte de toxoplasmas, mientras que en otro hay una infección por contigüidad. ELLIOT (1970) ha estudiado algún caso y menciona otros en su revisión. El que la infección determine, o no, el aborto, depende de muchos factores. Unas veces pueden producirse lesiones graves en el feto. Otras, lo que sucede es una alteración de su nutrición, por lesión placentaria. Según la estadística de AHO y col. (1971), la toxoplasmosis representa el 0,5% de las causas de aborto. Por su parte. COUVREUR y DESMONTS (1962) estiman que hay un 16% de mujeres receptoras, cifradas en 1/1.000 la tasa de infecciones congénitas.

Tiene considerable interés el momento de la infección del feto, de un lado, y la fase de infección materna, por otro. WILHELM (1972) afirma que, cuando la madre enferma en el último trimestre de la gestación, es posible que nazca infectada la criatura en el 50% de los casos. Otros (HAZEMANN y col., 1972) son más prudentes (30%). WATSON y BEVERLEY (1971 a), trabajando con ovejas experimentalmente infectadas, afirman que el aborto puede provocarse si el parásito se inocula hacia la mitad de la gestación, mientras que es poco probable hacia el final de ella. Los corderos nacidos de matrices infectadas tienen títulos serológicos positivos, que pueden elevarse posteriormente al nacimiento (¿calostro?). En la siguiente preñez ya no hay problemas, a causa de la inmunización natural. Estos mismos autores (WATSON y BEVERLEY, 1971 b) insisten en que no siempre hay aborto, en la gestación avanzada de la oveja, señalando la posibilidad de que las ovejas sanas que conviven con las enfermas, se infecten (infección "horizontal").

IYGISTE (1968) estima que, en la mujer, el riesgo existe cuando la infección tiene lugar durante la gestación, pero no cuando la toxoplasmosis latente antes de la concepción. En la coneja, en cambio, UHLIKOVA y HUBNER (1971) indican que la transmisión congénita tiene lugar también sin necesidad de que haya proceso agudo. Es posible que haya diferencias de comportamiento en las especies, pero vale la pena tener presente este dato.

#### 5.4. *El papel de los helmintos.*

No ha podido demostrarse de modo irrefutable la posibilidad

de transmisión de la toxoplasmosis mediante helmintos, aunque numerosos autores publicaron trabajos pretendiendo haberlo conseguido. Lo único cierto, como sabemos; es que tiene lugar la contaminación fecal, pero sin el concurso de vermes de ninguna especie. No obstante, conviene repasar el tema, para dejarlo definitivamente esclarecido.

Son antiguos los trabajos de investigación sobre este problema. POPE y col. (1957, cit. por BEZOUKHLADNIKOVA y col. en GALUZO, 1970), examinaron la posibilidad de que diversos helmintos pudieran albergar *T. gondii*, adquirido en infección natural de su hospedador. Con emulsiones de vermes, inocularon ratones, siempre con resultados negativos. Los helmintos estudiados fueron *Zonorchis* sp., *Moniliformis simoni*, *Marsupostrongylus bronchialis*, diversos Trichostrongylidae y *Echinonema cinctum*. HUTCHISON (1965) demostró, por primera vez, la posibilidad de transmisión fecal de la toxoplasmosis, con heces de gatos infestados por *Toxocara cati* (Nematoda, Ascaridata), cuyos huevos aparecían en las deyecciones. Aunque mencionó también la presencia de ooquistes de "isospora", no cayó en la cuenta del papel de los mismos y, en cambio, postuló una hipótesis, según la cual *T. gondii* podría ir protegido dentro de los huevos del nematodo del mismo modo que *Histomonas meleagridis* (Protozoa, Mastigophora) se difunde en el interior de los huevos de *Heterakis gallinae* (Nematoda, Oxyurata). La observación de que la infecciosidad de las heces se mantenía conservándolas en agua a la temperatura del laboratorio, durante varios días, le indujo a tal explicación, ya que los zoítos de *T. gondii* no soportan tales condiciones. Además, como las heces no eran infectantes inmediatamente, sino que requerían incubación, coincidiendo con la evolución de los huevos de *T. cati*, que necesitan pasar por la fase de mórula y terminar formando una larva, la explicación parecía perfecta (HUTCHISON 1966, 1967). Otros autores publicaron trabajos en los que parecía confirmarse la explicación indicada. DUBEY (1966) creyó en la asociación protozoo-nematodo y afirmó haber demostrado experimentalmente la existencia de toxoplasmas en las larvas de *T. cati* liberadas artificialmente de la envoltura del huevo (1967). KÜHN y WEILAND (1969) también creyeron en la difusión por el verme citado, como muchos otros. TSUNODA (cit. por WILDFUNHR y WILDFUHR, *ibid.*) afirmó haber transmitido toxoplasmosis por medio de huevos de *Metastrongylus apri* (Nematoda, Strongylata) procedentes de cobayos y OTILIO y col. (también cita-

dos por WILDFUHR y WILFUHR, *ibíd.*) pretendieron haberlo logrado con huevos de *Hymenolepis* sp.

RACHID (1970) logró infectar gundis con resultado letal, empleando heces de gato en las que había huevos de *T. cati*, pero también ooquistes de "isosporas". La tesis de HUTCHISON fue tan aceptada, que incluso autores que obtuvieron resultados negativos con otros vermes la creyeron posible. JACOBS (1967) figura entre ellos, pues no logró provocar toxoplasmosis con huevos de *Ancylostoma caninum*, *Nippostrongylus muris* y *Trichinella spiralis* procedentes de animales infectados y, no obstante consideró posible este mecanismo de contagio.

Hasta pudo llegar a pensarse en una cierta selectividad del hospedador presuntamente intermediario, pues ROMMEL y JANITSCHKE (1968) y ROMMEL y col. (1968) lograron infectar ratones, conejos y cobayos, aunque no en todos los casos, y hasta una oveja, con huevos de *T. cati* eliminados los días 6, 20 y 22 postinfección, por un gato toxoplasmósico. En cambio, con huevos de otro nematodo afín *Toxascaris leonina*, obtuvieron resultados constantemente negativos. Sin embargo, estos autores no se adhirieron terminantemente a la tesis de la difusión por medio de nematodos, acaso por la negatividad de sus experimentos con parásitos de la oveja (*Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Chabertia ovina* y *Oesophagostomum venulosum*), del cerdo (*Ascaris suum*, *Oesophagostomum quadrispinulatum* y *Oe. dentatum*), del perro (*Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma caninum* y *Uncinaria stenocephala*), gallina (*Ascaridia galli* y *Heterakis gallinae*) y ratón (*Syphacia obvelata*). En fin, más detalles de la pretendida transmisión de *T. gondii* por helmintos, pueden hallarse en el informe de la OMS (1969).

Más tarde, DUBEY (1968) llegó a dudar la importancia de la asociación protozoo-verme y FRENKEL y col. (1969) consiguieron separar los huevos del helmintos y el protozoo, a partir de heces de gato. De este modo concluyente, se confirmó la transmisión fecal, pero se certificó, al mismo tiempo, la independencia de *T. gondii* y *T. cati*. Pronto HUTCHISON y col. (1968, 1969), SHEFFIELD y MELTON (1969), HUTCHISON y WORK (1969a), WORK y HUTCHISON (1969) y decisivamente FRENKEL y col. (1970) llegaron a demostrar la naturaleza ooquistica isosporoide de la forma infectante de toxoplasma, independiente de todo tipo de verme. Al propio tiempo, se explicó satis-

factoriamente que las deyecciones recién eliminadas no fueran infectantes, pues los ooquistes necesitan varios días para esporular.

### 5.5. *El papel de los artrópodos.*

Desde antiguo, diversos artrópodos han recibido mucha atención como posibles difusores de toxoplasmosis. Valiosas revisiones han realizado, entre otros, DUTKIEWICZ (1965) y BELZOUKLADNIKOVA y col. (en GALUZO, 1970), pero pueden encontrarse alusiones dispersas en diversas publicaciones, incluyendo varias de las citadas por nosotros.

Sin entrar en detalles, que estarían fuera de lugar, podemos señalar que se han estudiado especies incluidas en el siguiente esquema taxonómico:

#### Clase Arachnida.

##### Orden Acarina.

- Familias: Sarcoptidae (ácaros de la sarna).
- Ixodidae (garrapatas duras).
- Argasidae (garrapatas coriáceas).
- Dermanyssidae (ácaros rojos).
- Trombidiidae (bichos colorados).

#### Clase Insecta.

- Orden Anoplura (piojos picadores).
- Orden Mallophaga (piojos masticadores).
- Orden Hemiptera (Familia Cimidae y Reduviidae, chinches y vinchucas).
- Orden Diptera (Familias Culicidae, Muscidae, etc. mosquitos, moscas, etcétera).
- Orden Aphaniptera (pulgas).
- Orden Coleoptera (escarabajos).
- Orden Orthoptera (cucarachas).

Teóricamente, los artrópodos pueden infectarse por sus hábitos alimentarios, o bien por contacto directo con materias virulentas, portando entonces toxoplasmas en diversos estadios, adheridos a la trompa, a las patas, etc. Desde el punto de vista teórico, dado que la parasitemia es un hecho, cabe admitir que los artrópodos hematófagos in-



gieran zoítos presentes en la sangre de los hospedadores. Igualmente, una vez conocidas las fases de los felinos, también es perfectamente admisible la contaminación de los artrópodos coprófagos o, simplemente, coprófilos.

Las investigaciones se han realizado, en general, estudiando animales con toxoplasmosis aguda, natural o experimentalmente infectados, e investigando los artrópodos que viven parásitos de los mismos. A este respecto, ha de recordarse que la parasitemia no es duradera, ni siquiera constante. Por ello, sería precisa la alimentación en el momento en que aquella sucede. Además, tampoco es frecuente una elevada densidad de parásitos en sangre.

En los artrópodos coprófagos se ha intentado estudiar la presencia de toxoplasmas, mediante la administración de alimentos contaminados. En uno y otro caso, con frecuencia ha podido demostrarse la existencia de toxoplasmas en el aparato digestivo, e incluso la permanencia de los mismos durante algunos días, y hasta semanas, en condiciones de viabilidad. No obstante, no se ha demostrado la transmisión por la picadura, lo que indica que no permanecen los parásitos en las piezas bucales más que efímeramente y no lo suficiente, hasta que el artrópodo necesita comer nuevamente. Esta prueba negativa permite afirmar también que no existe regreso hacia las glándulas salivares, como sucede en otros tipos de parásitos. Tampoco se han hallado toxoplasmas en las secreciones de las glándulas coxales de las garrapatas. Ninguno de los trabajos realizados hasta ahora permite afirmar que hay multiplicación de los toxoplasmas en el interior de los artrópodos, pues el hallazgo de algunos vivos varias semanas, después de la picadura, no significa necesariamente que haya habido multiplicación, sino que cabe interpretarlo como mera supervivencia. Los resultados de CASTELLANI-PASTORIS (1968 y 1969, cit. OMS, 1969) parecen afirmar la transmisibilidad de la toxoplasmosis por *Ornithodoros moubata* (Acarina, Argasidae), mediante la picadura, pero es evidente que si, como dice el autor referido, la virulencia disminuye y se requieren pases ciegos en el ratón para restaurarla, hay que concluir que esta garrapata no proporciona un medio adecuado para el protozoo. HUTCHISON y col. (1969) son escépticos y JAGOW y HOFFMANN (1970) no confirman el papel de la picadura en *O. moubata*.

En general, los resultados han sido negativos. Por otro lado, la demostración de la persistencia de *T. gondii* se ha realizado median-

te la preparación de triturados homogeneizados de los artrópodos, e inoculación parenteral al ratón. Desde el punto de vista epidemiológico, evidentemente, no pueden magnificarse las conclusiones positivas, porque sólo comprueban la presencia del protozoo, pero en la naturaleza tal proceder no tiene lugar. A lo sumo, cabe esperar que los artrópodos portadores sean destruidos por aplastamiento, a consecuencia de la defensa violenta del hospedador, pudiendo entonces liberarse los zoítos, que podrían penetrar por la herida de punción. O bien que, como sucede en la infección por *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*, pudiera existir contaminación fecal de la punción.

Interesante también es conocer la supervivencia de *T. gondii* en los artrópodos que sufren mudas, e igualmente, la posibilidad de transmisión del mismo a la descendencia. Por cuanto se conoce actualmente, no se ha comprobado la difusión transestadial, ni en ácaros, ni en insectos. Tampoco se ha observado el paso transovárico.

Mención especial merecen los trabajos de WALLACE (1970b) sobre la posibilidad de actuación de las moscas coprófilas en la transmisión, como ocurre, por ejemplo, con los quistes de *Entamoeba* spp. y otros protozoos y bacterias. Sin embargo, el propio autor señalar numerosas dificultades, dado que la atención preferente de las mucosas se dirige hacia las heces recientes, en las cuales no puede haber ooquistes esporulados. Además, las larvas nacidas sobre las heces, que podrían contaminarse con ooquistes ya esporulados, no se ha demostrado que puedan conservarlos a lo largo de las metamorfosis (diversos estadios larvarios, fase de pupa e imago). En resumen, la posibilidad podría estar en la adherencia externa a los adultos, citándose entre las especies más importantes, posiblemente, *Musca domestica*, *Musca sorbens* (ésta en los trópicos) y diversas moscardas (Calliphoridae). En experiencias posteriores (1971b), pudo demostrar WALLACE que es factible la transmisión experimental de la toxoplasmosis por medio de *Musca domestica* y *Chrysomya megalocephala* que habían ingerido ooquistes procedentes de heces de gatos, manteniéndose en el digestivo de la primera durante 24 horas y en el de la segunda 48. Larvas y pupas también podían portarlos externamente, puesto que un lavado bastaba para arrastrarlos mecánicamente, y además, los imagos procedentes de tales estadios infectados estaban exentos.

Por último, también se ha demostrado el papel de hospedadores de transporte de cucarachas (WALLACE, 1972), oligoquetos (lom-

brices de tierra, DUBEY y col. 1970) y algunos caracoles (MILLER y col. 1972).

## 6. INTERPRETACION EPIDEMIOLOGICA

A la vista de los conocimientos actuales, a los que hemos tratado de dar un reposo, puede interpretarse la epidemiología de la toxoplasmosis del modo siguiente:

*Toxoplasma gondii* posiblemente haya sido un coccidio acomodado al parasitismo en el epitelio intestinal de *Felis catus* y otros Felidae afines. Superando la restricción de la mayoría de los Sporozoa de este tipo, que se reproducen en el epitelio intestinal, ha iniciado la invasión de zonas más profundas, primero en el propio ambiente entérico (membrana propia, submucosa, etc.), después en zonas algo más alejadas (ganglios linfáticos mesentéricos, hígado, pulmones) y, finalmente, en todo el organismo (músculos, tejido nervioso, feto, etc.). FRENKEL (1970), partidario de esta interpretación puede contar en su apoyo con el descubrimiento de fases extraentéricas en *Isospora* spp. (DUBEY y FRENKEL, 1972). Con ello, los félidos se convirtieron simultáneamente, en hospedadores definitivos e intermediarios. A partir de entonces, ya no actuaron solamente como contaminantes del ambiente por medio de los ooquistes fecales, sino que pudieron difundir la parasitosis a cuantos animales félidos devoran o sus despojos. La nueva forma infectante, el quiste, sería el origen de la contaminación.

Lo que inicialmente fue ampliación de los órganos de localización en el hospedador definitivo, pudo ocurrir también en cuanto a la gama de hospedadores. Superando la especificidad relativamente estrecha de los coccidios (PELLERDY, 1965), los ooquistes de origen felino evolucionaron en una amplia gama de hospedadores en los cuales, sin embargo, no se ofrecían las condiciones precisas para el desarrollo de los estadios sexuales característicos del hospedador definitivo, que demandan epitelio intestinal felino. El parásito, atravesando la barrera entérica, invadió otros órganos, acomodándose en ellos al estadio de reposo (quiste), semejante al existente en los felinos. De este modo, muchos seres que normalmente sirven de presa a éstos (ratones, ratas, herbívoros, etc.) pasaron a entrar en la cadena epidemiológica, lo mismo que figuraban ya en la alimentaria.

Apoyan la interpretación antecedente varios hechos bien esta-

blecidos en Parasitología. En primer lugar, los gatos y otros felinos son bastante tolerantes a la infección por *T. gondii*, según observación de SIMITCH y col. (1960), lo que es indicio de una relación filogenética muy antigua (CORDERO, 1965) del sistema toxoplasma/gato. La invasión de otras especies, por parte de coccidios considerados muy específicos de hospedador, como sucede con las *Eimeria* spp. tampoco es excepcional, según comprobó HABERKORN (1970) al demostrar la posibilidad de desarrollar las fases sexuales de varias *Eimeria* spp. en hospedadores distintos del específico. Y, por último, podría relacionarse la neo-formación de quistes en los hospedadores intermediarios, en cierto modo, paralela al llamado "fenómeno de re-encapsulamiento" de los cestodos y nematodos.

La posibilidad de transmisión a la descendencia, por invasión diaplacentaria, no constituye un mecanismo epidemiológicamente muy eficaz, pues la mayoría de los fetos afectados sucumben a la infección. Pero, de todos modos, los que superan el nacimiento y quedan minusválidos, con toda probabilidad son presa de los hospedadores, permitiendo la contaminación del ciclo de infección en éstos.

En cuanto a los pasos seguidos por *T. gondii*, desde que formaba parte de biocenosis alejadas de los círculos humanos, hasta haber invadido éstos, es posible que hayan sido éstos. En principio, la toxoplasmosis ha debido ser una parasitosis típicamente enraizada en un foco natural de infección, formando parte de asociaciones biocenóticas complejas. En tales ambientes silvestres, *T. gondii* ha circulado intra e inter-específicamente por medio de la contaminación fecal-oral, a partir de las deyecciones de los felinos, que perpetúan la infección entre ellos mismos, o bien mediante el paso a los herbívoros, roedores, aves, etc. En el primer caso, el ciclo fue *ooquistefelino-ooquiste y ooquiste-felino-quiste*. En el segundo, *ooquiste-hospedador intermediario (trofozoito-colonia -terminal (pseudoquiste) quiste)*. Algunos animales no soportarían el parasitismo y morirían invadidos por trofozoítos y con abundantes colonias terminales. En otros se completaría plenamente el ciclo biológico del parásito. Los depredadores y carroñeros se contaminarían por carnivorismo. Las crías infectadas y los abortos, servirían de alimento a esos mismos animales. En la figura III se recoge en síntesis la circulación de *T. gondii* en la naturaleza.

Resulta evidente, pues, que la toxoplasmosis puede perpetuar-

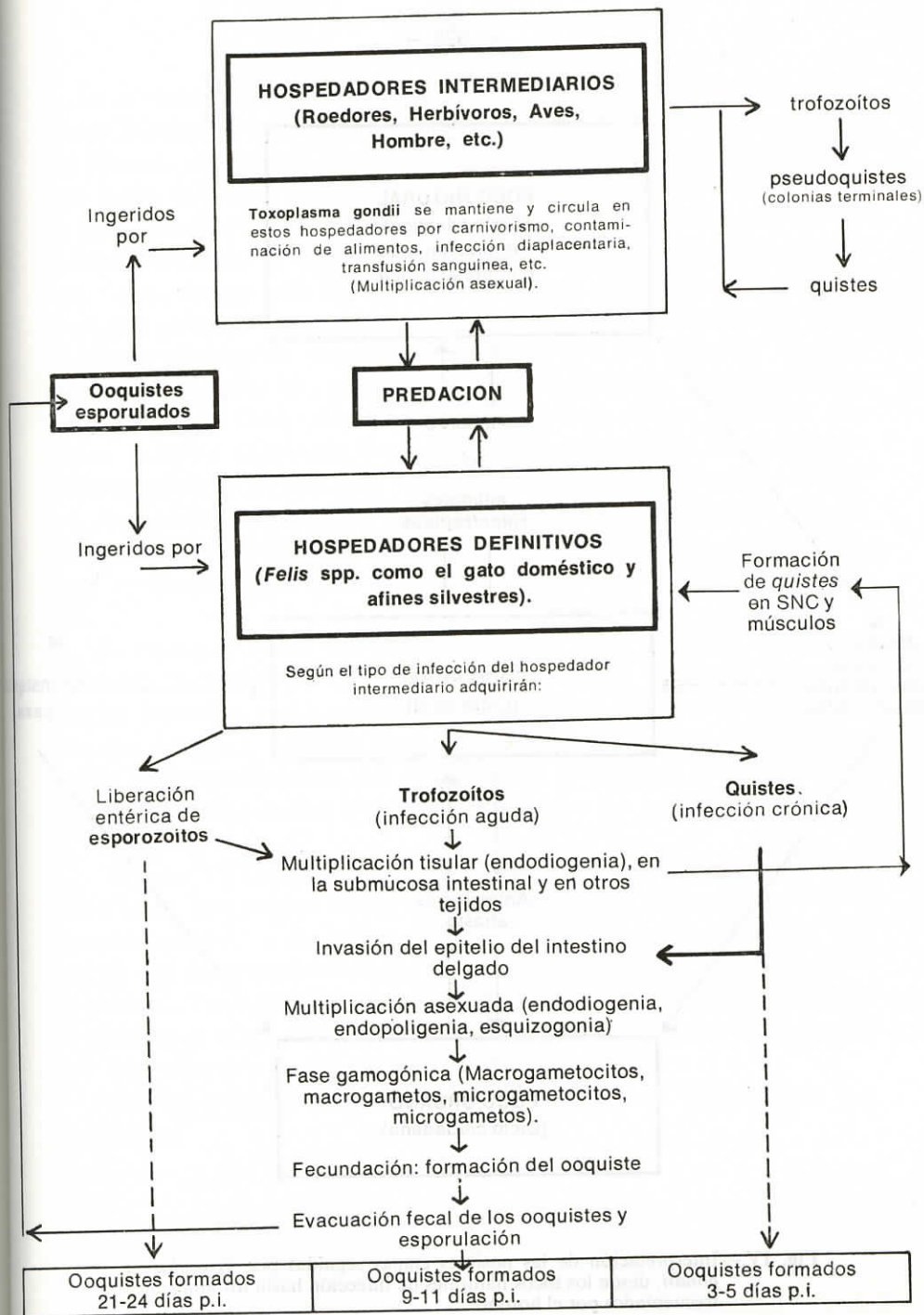


Fig. III.—Ciclo biológico de *Toxoplasma gondii* en la naturaleza, según datos conocidos hasta 1972.

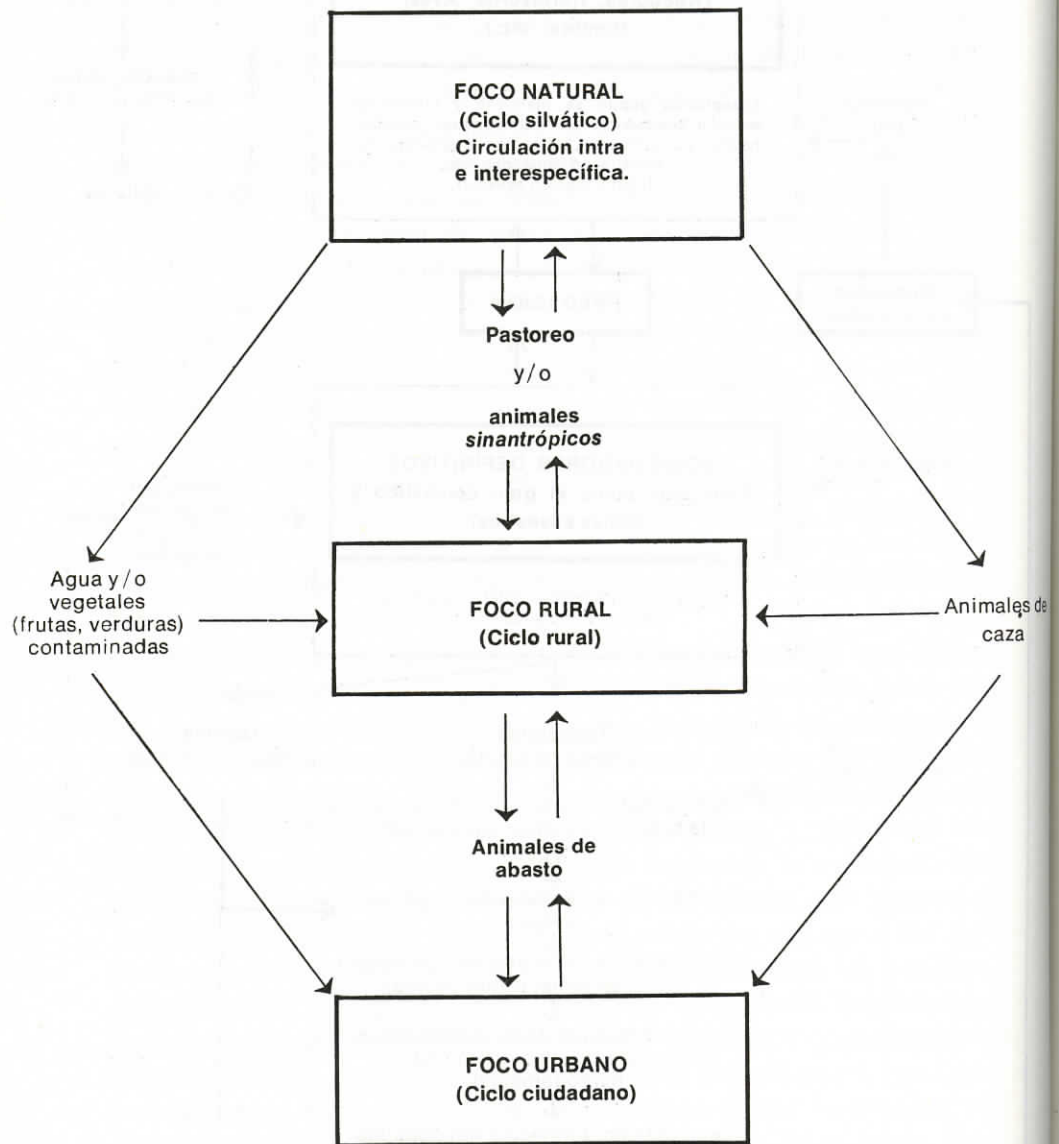


Fig. IV.—Interpretación de las posibles etapas seguidas por *Toxoplasma gondii*, desde los focos naturales de infección hasta los ambientes frecuentados por el hombre.

se en círculos naturales, en condiciones de nididad, según la tesis de PAWLOWSKI (1957). Los trabajos de WALLACE (1970a) en las Islas Hawaii corroboran esta interpretación, demostrando que el enlace entre felinos y herbívoros, por ejemplo, tiene lugar por medio de los ooquistes. Pero, además, es fundamental el papel del carnivorismo, incluido el canibalismo, que no es raro en algunas especies, como ocurre con los roedores, el cerdo, etc. Esta práctica alimentaria permite interpretar correctamente la aparente paradoja de la escasa cuantía de ooquistes eliminados por los felinos y al bajo porcentaje de ellos con eliminación fecal (HUBNER y UHLIKOBA 1971; BOCH y KÜHN, 1972; APARICIO GARRIDO y col., 1972a, APARICIO GARRIDO, 1973) en contraste con los altos porcentajes de individuos serológicamente positivos que se encuentran en los mismos ambientes. Es preciso insistir, una vez más, en el importante papel del eurixenismo del parásito, unido a la frecuencia de cepas quistógenas, poco virulentas, pero muy eficaces en el mantenimiento de la especie.

El contacto entre los focos naturales y los círculos rurales se establece, fundamentalmente, por medio de los animales mantenidos en pastoreo y sus acompañantes (perros, p. e.), más los sinantrópicos (ratones, pájaros, etc.) y la caza. La estrecha relación que existe en las poblaciones del campo entre el hombre y los animales, unida a las deficiencias higiénicas habituales en tal medio, explican el resto.

El paso siguiente es la invasión de los ambientes urbanos, que tiene lugar por medio de los animales de abasto, procedentes de los círculos rurales, o mediante la caza. De este modo, personas que tienen mínimos contactos con la naturaleza, pueden adquirir toxoplasmosis. También interviene, a este respecto, la contaminación de alimentos crudos (frutas silvestres y verduras, p. e.) y de aguas, con los ooquistes de *T. gondii* (fig. IV).

Esta es, pues, la epidemiología de este parásito, hasta ahora tan enigmático.

BIBLIOGRAFIA

- AHO, K., JAENEFELT, M. y RAPOLA, J. (1971). *Scand. J. Infect. Dis.*, 3: 55.
- ALEXANDER, M., HEINRICHS, I., y PUTZMANN, L. (1972). XIII Cong. Ass. Int. Femmes Méd., París, 3-7 sept., com. núm. 3.
- ALLMELLING, D. (1970). *Versuche zur Uebertragung von Toxoplasma gondii durch Kot frisch infierter Meerschweinchen, Schweine und Hunde*. Tesis Fac. Vet. Freie Univ. Berlin.
- ANDRADE, C. M. de y WEILAND, G. (1971). *Berl. Münch. tierärztl. Wschr.*, 84: 61.
- APARICIO GARRIDO, J. (1967). *Rev. diag. biol.*, 16: 281.
- (1968). *An. Real Acad. Nac. Med.*, 85: 91.
- (1970). *Med. Trop.* (enero-dic.). Separata 22 pp.
- (1971a). *Rev. Clin. Española*, 125: 37.
- (1971b). *Arch. Fac. Med. Madrid*, 19: 101.
- (1972a). *Arch. Fac. Med. Madrid*. 21: 311.
- (1972b). *An. Rcal. Acad. Nac. Med.*, 89: 3.
- (1972c). *Med. Clín.* 58: 168.
- (1973). *Rev. diag. biol.* (en prensa. Com. pers.)
- COUR BOVEDA, I., BERZOSA AGUILAR, A. M. y PAREJA MIRALLES, J. (1972a). *Med. Trop.* (en prensa, Com. pers.)
- COUR BOVEDA, I., SALINAS, V. M. y ECHEVARRIA, V. (1968). *Arch. Fac. Med. Madrid*, 14: 559.
- COUR BOVEDA, I., SALINAS, V. M. y SOPEÑA QUESADA (1972b). *Med. Trop.* (en prensa. Com. pers.)
- PANIAGUA REDONDO, V. (1968). *Arch. Neurobiol.* 31: 161.
- BALLABRIGA, A. y OPPENHEIMER, W. (1949). *Rev. Esp. Pediat.*, 5: 59.
- BEDRNIK, P. (1971). *J. Protozool.* (suppl.), 18: 46.
- BERARD-BADIER, M., LAMBERT, D., CHOUX, R., HASSOUN, J. y LAUGIER, M. (1972). XIII Cong. Ass. Int. Femmes Méd., París 3-7 sept., com. núm. 11.
- BEVERLEY, J. K. A. (1969). *Symposia of the British Soc. f. Parasitol.* 7: 43.
- WATSON, W. A. (1971). *The Vet. Rec.*, 88: 39.
- BOCH, J. (1967). *Die Fleischwirt.*, 47: 969.
- JANITSCHKE, K. y ROMMEL, M. (1968). *Berl. Münch. tierärztl. Wschr.*, 81: 90.
- y KÜHN, D. (1972). *Fortschr. Vet.-Med.* Heft 17 (9). Kongress-Bericht, 207.
- ROMMEL, M. y JANITSCHKE, K. (1964a). *Berl. Münch. tierärztl. Wschr.*, 77: 161.
- ROMMEL, M. y JANITSCHKE (1964b). *Ibid.*, 77: 244.
- BOEHRINGER, E. G., FORNARI, O. E. y BOEHRINGER, I. (1962). *Avian Dis.* 6: 391.
- BOMMER, W. (1970). *J. Parasitol.*, 56: Sect. II, part I-III, p. 31.
- BOTROS, B. A. M. y JAMISON, P. W., (1972). *J. Trop. Med. Hyg.*, 75: 62.
- CAMPANA-ROUGET, Y., LEVITTE, F. y ASSMANN, A. M. (1972). XIII Cong. Ass. Int Femmes Méd., París, 3-7 sept., doc. núm. 8.
- CARADUS, V. y DEY, J. (1972). XIII Cong. Ass. Int. Femmes Méd., París 3-7 sept., doc. núm. 36.



- CASTELLANI-PASTORIS, M. (1968). Abts. VIII Int. Cong. Trop. Med. Mal. Sect. A6, 3, *Toxoplasmosis*.
- CATAR, G. (1970). *J. Parasitol.*, 56: Sect. II, part. I-III, p. 408.
- BERGENDI, L. y HOLKOVA, R. (1969). *J. Parasitol.* 55: 952.
- CENTURIER, C. (1970). *Untersuchungen über die Möglichkeit der Beeinflussung latenter Toxoplasma Infektionen bei NMRI-Mäusen durch Immunsuppressiva*. Tesis, Fac. Vet. Freie Univ., Berlin.
- COLLEY, F. C. y ZAMAN, V. (1970). *South East Asian J. Trop. Med. Pub. Health*, 1: 465.
- CORDERO DEL CAMPILLO, M. (1965). *La teoría evolucionista en relación con la Parasitología*. Col. Ofic. Vet. de León, separata.
- COUVREUR, J. y DESMONTS, G. (1962). *Develop. Med. and Child Neurol.* 4: 519.
- COVALEDA, J. y SOLER DURALL, C. (1952). *Laboratorio*, 1: 8.
- DESMONTS, G. COUVREUR, J., ALISON, F., BAUDELLOT, J., GERMEAUX, J. y LELONG, M. (1965). *Rev. Franc. Etud. Clin. Biol.*, 10: 952.
- DOMINGUEZ CARMONA, M. (1969). *Rev. Ibér. Parasitol.* 20: 519 y 21: 13.
- DUBEY, J. P. (1966). *Toxoplasmosis and its transmission in cats with special reference to associated Toxocara cati infection*. Tesis, Univ. de Sheffield, Gran Bretaña.
- (1967). *J. Protozool.* (Suppl.) 14: 42.
- (1968). *J. Protozool.* 15: 773.
- y FRENKEL, J. K. (1972a). *J. Protozool.*, 19: 155.
- y FRENKEL, J. K. (1972b). *Ibid.*, 19: 155
- MILLER, N. L. y FRENKEL, J. K. (1970). *J. Parasitol.* 56: 447.
- DURR, J. M. y NIEL, G. (1972). XIII Cong. Ass. Int. Femmes Med., París, 3-7 sept., doc. núm. 15.
- DURR, J. M. y NIEL, G. (1972). XIII Cong. Ass. Int. Femmes Med., París, 3-7 sept., doc. núm. 15.
- DUTKIEWICZ, J. (1965). *Wiad. Parazytol.*, 11: 443.
- ELLIOT, W. G. (1970). *Amer. J. Clin. Path.*, 53: 413.
- FERREIRA JAMRA, L. M. (1972). XIII Cong. Ass. Int. Femmes Méd., París, 3-7 sept., com. núm. 4.
- FOLKERS, C. (1962). *Studies on toxoplasmosis in pigs, with special reference to pathogenicity and immunity*. Tesis, Fac. Vet. Utrecht, Holanda.
- FORNEROD-VON DER MUEHL, A. (1972). XIII Cong. Ass. Int. Femmes Méd. París 3-7 sept., com. núm. 38.
- FRENKEL, J. K. (1970). *J. Infect. Dis.*, 122: 553.
- (1971). En MARCIAL-ROJAS, R. A.: *Pathology of protozoal and helminthic diseases, with clinical correlation*. The WILLIAMS & WILKINS Co., Baltimore, EE. UU., p. 254.
- DUBEY, J. P. y MILLER, N. L. (1969). *Science*, 164: 431.
- DUBEY, J. P. y MILLER, N. L., (1970). *ibid.*, 167: 893.
- GALUZO, I. G. (1970). *Toxoplasmosis of animals*. Pub. Coll. Vet. Med. Univ. Illinois, Urbana, I 11., EE. UU.
- y KRIVKOVA, A. M. (1970). *Izvet. Akad. Nauk Kazakh. SSR., Seriya Biol.*, 5: 38. (Trad. inglesa del Coll. Vet. Med. Univ. Illinois, Urbana, I 11., EE. UU.)
- GARCIA LANDA, J. (1967). *Rev. Cubana Med. Trop.*, 19: 201.

- GEISSLER, H. (1954). *Zbl. Vet.-Med.*, 2: 251.
- GERLOF, D. (1970). *Versuche über Uemertragung von Toxoplasma gondii durch Kot frisch infiziert Meerschweinchen, Schweine und Hunde* Tesis Fac. Vet. Freie Univ. Berlin.
- GILL, H. S. y PRAKASH, O. M. (1970). *Trop. geog. Med.* (Amst.), 22: 364.
- GÓMEZ, LUS, R. (1961). *Med. Española*, 272 (nov.) separata.
- (1967). *Rev. diagn. biol.*, 16: 293.
- GRENIER DE CARDENAL, J. L., HABIB, L. y MECHELANY, L. (1972). XIII Cong. Ass. *Int. Femmes Méd.*, París, 3-7 sept. doc. núm. 9.
- HABERKORN, A. (1970). *Z. Parasitenk.* 35: 156.
- HAZEMANN, SEROR, DESMONTS, y COUVREUR (1972). XIII Cong. Ass. *Int. Femmes Méd.*, París 3-7, sept. com. núm. 45 (citados sic).
- HECHT, B. (1970). *Versuche über die Fähigkeit der Zystenbildung virulenter Toxoplasma Stämme*. Tesis Fac. Vet. Freie Univ. Berlin.
- HEYDORN, A. O. y ROMMEL, M. (1972). *Berl. Münch. tierärztl. Wschr.* 85: 333.
- HOARE, C. A. (1956). *Vet. Review & Annot.* 2: 25.
- HONIBERG, B. M., BALAMUTH, W., BOVEE, E. C., CORLISS, J. O. GOJDICS M., HALL, R. P., KUO, R. R., LEVINE, N. D., LEOBLICH, JR., A. R., WEISER, J. WENRICH, D. H. (1964). *J. Protozool.* 11: 7.
- HUBNER, J. y UHLIKOVA, M. (1971). *J. Protozool.* (Suppl.) 18: 45.
- HUTCHISON, W. M. (1965). *Nature*, 206: 961.
- (1966). *Trans. Ophthalmol. Soc.*, 86: 185.
- (1967). *Trans. Roy. Soc., Trop. Med. Hyg.*, 61: 80.
- DUNACHIE, J. F., SIM, J. C. y WORK, K. (1970). *Brit. Med. J.*, 1: 142.
- DUNACHIE, J. F., SIM, J. C. y WORK, K. (1971). *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 65: 380.
- DUNACHIE, J. F. y WORK, K. (1968). *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 74: 462.
- DUNACHIE, J. F. y WORK, K. (1969). *Symposia of the British Soc. f. Parasitology*, 7: 51.
- y WORK, K. (1969a). *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 77: 275.
- y WORK, K. (1969b). *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 77: 756.
- IANUZZI, I. y RENIERI, G. (1971). *Ann. Fac. Med. Vet. Messina*, 8: 141.
- IYGISTE, A. K. (1968). *Med. Parazitol.* (Moscú). 37: 4.
- JACOBS, L. (1961). *New Zeal. Vet. J.*, 9: 85.
- (1963). *Ann. Rev. Microbiol.*, 17: 429.
- (1967). *Adv. in Parasitol.*, 5: 1.
- y MELTON, M. L. (1966). *J. Parasitol.*, 52: 1158.
- JANITSCHKE, K. (1970). *Z. Parasitenk.*, 34: 10.
- (1971). *Dtsch. tierärztl. Wschr.*, 96: 78.
- ROMMEL, K. y WEILAND, G. (1968). *Die Fleischwirt.* 13: 181.
- WEILAND, G. y ROMMEL, M. (1967). *Die Fleischwirt.* 47: 135.
- y WERNER, R. (1972). *Z. Parasitenk.*, 39: 247.
- JANKO, M. y CZEIZEL, E. (1970). *Parasit. Hung.*, 3: 119.
- JEFFRESS, J. E. (1972). XIII Cong. Ass. *Int. Femmes Méd.*, París. 3-7 sept., com. núm. 26.
- JELLISON, W. L. (1971). En: DAVIS, J. W. y ANDERSON, R. C.: *Parasitic disease of wild mammals*. Iowa State Univ., Ames, Iowa, EE. UU.

- JENNINGS, I. W. (1972). XIII Cong. Ass. Int. Femmes Méd., París, 3-7 sept. doc. núm. 7.
- JEWELL, M. L., FRENKEL, J. K., JOHNSON, K. M., REED, V. y RUIZ, A. (1972). *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 21: 512.
- JIRA, J. y KOZOJED, V. (1970). *Toxoplasmosis 1908-1967*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 2 vol.
- y ZITOVA, D. (1970). *J. Parasitol.*, 56: Sect. II, part. I-III, p. 172.
- JIROVEC, O. (1966). *Angew. Parasitol.*, 7: 191.
- KALJARIN, W. N. (1970). *Zh. Mikrobiol.* (Moscú), 46: 132.
- KAMYAB, S., PELASSEID, A. A. y AZARI, S. (1972). XIII Cong. Ass. Int. Femmes Méd., París, 3-7 sept. doc. núm. 40.
- KEAN, B. H., KIMBALL, A. C. y CHRISTENSEN, W. N. (1969) *J. A. M. A.*, 208: 1.002.
- KELLER, J., LAESSKER, G., DEGEN, R. y MEINEL, K. (1971). *Zbl. Gynäk.* 37: 1.293.
- KERR, M. (1972). XIII Cong. Ass. Int. Femmes Méd., París 3-7 sept. com. núm. 31.
- KOPPE, J. G., ROEVER-BONNET, H. de, KLOOSTERMANN, G. J., BOEWER-SIEGER, D. H. y BRUIJNE, J. I. (1971) XIII Cong. Ass. Int. Femmes Méd., París, 3-7 sept., com. núm. 34.
- KOWALEWA, J. P. y SMAIKINA, M. G. (1966). *Med. Ref. Z.* (Moscú), nr. 11 part. III, 3207.
- KÜHN, D. (1972). *Z. Parasitenk.*, 39: 57.
- OPPERMANN, H., ROEDEL, H. y CENTURIER, C. (1972). *Berl. Münch tierärztl. Wschr.* 85: 309.
- y WEILAND, G. (1969). *Berl. Münch, tierärztl. Wschr.*, 82: 401.
- KUPKA, S. (1972). XIII Cong. Ass. Int. Femmes Méd., París, 3-7 sept. com número 42.
- LEVINE, N. D. (1970). *J. Parasitol.*, 56: 208.
- LUDLUM, G. B. (1966). *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 59: 83.
- WONG, S. K. K. y FIELD, C. E. (1969). *J. Hyg.* (Londres). 67: 739.
- LUNA, M. A. y LICHTAGER, B. (1971) *Amer. J. Clin. Path.*, 55 499.
- LUNDE, M. N. y JACOBS, L. (1965). *J. Parasitol.*, 51: 273.
- y SIEGEL, S. E. (1970) *J. Parasitol.*, 56: Sect. II, part. I-III, 218.
- LYCKE, E., NORRBY, R. y REMINGTON, J. *Bact.* 96: 785.
- MAEKELT, G. A. (1970). *J. Parasitol.*, 56: Sect. II, part. I-III, p. 446.
- MARDONES SEVILLA, L. (1967). *Supl. Cient. Bol. Inf. Cons. Gral. Col. Vet. España*. núm. mayo-agosto, pág. 63 (separata).
- (1969). *Ibid.*, mayo-agosto, p. 9 (separata).
- (1970). *Ibid.*, núm. 187: 3.
- MATILLA, V. (1969). *Arch. Fac. Med. Madrid*, 15: 11.
- MCCULLOUGH, W. F. (1968). *Proc. U. S. Livestock. Sanit. Ass.*, 72: 503.
- MESTRE ESPINACH, J. (1963). *Rev. diag. biol.* 12: 165.
- MIKAMI, M. y KOYAMA, C. (1972). XIII Cong. Ass. Int. Femmes Méd., París 3-7 sept., com. núm. 5.
- MILLER, N. L., FRENKEL, J. K. y DUBEY, J. P. (1972). *J. Parasitol.*, 58: 928.
- MIRA GUTIÉRREZ J. y REY CALERO, J. DEL (1966). *Rev. Ibér. Parasitol.*, 26: 95.
- MURAKAMI, F. (1964). *Endem. Dis. Bull. Nagasaki Univ.*, 6: 1.

- NAKABAYASHI, I., MIYATA, A. MOTOMURA, I NODA, H. (1969). *Trop. Med.*, (Univ. Nagasaki), 11: 16.
- NICOLLE, Ch. (1972). XIII Cong. Ass. Int. Femmes Med., París, 3-7 sept., com. núm. 1.
- y MANCEAUX, L. (1908). *Comp. Rend. Acad. Sci.*, 147: 763.
- NIEL, G. (1970). *J. Parasitol.*, 56: Sect. II, part. I-III, p. 453.
- NORRBY, R., LINDHOLM, L. y LYCKE, E. J. (1968). *J. Bact.* 96: 916.
- OMS (1969). *Toxoplasmosis*. Inf. Técn. núm. 431. Ginebra.
- OVERDULVE, J. P. (1970a). *Proc. Koninkl. Nederl. Akad. Wetensch, Ser. C*, 73: 129.
- (1970b). *J. Parasitol.* 56: Sect. II, part. I-III. p. 457.
- PAWLOWSKI, J. N. (1957). *Zh. Mikrobiol. Epidem. Imm.* 11: 11.
- PELLÉRDY, L. (1965). *Coccidia and Coccidiosis*. Akadémiai Kiadó. Budapest.
- PELSTER, B. y PIEKARSKI, G. (1972). *Z. Parasitenk.*, 39: 225.
- PEREIRA MARTÍNEZ DE ARABIA, A: RODRIGUEZ DE ISLA-SÁNCHEZ. J. L. y ALVAREZ DE LOS HEROS, J. L. (1971). *Acta Ginecol.* 22: 3.
- PIEKARSKI, G. (1964). *Dtsch. tierärztl. Wschr.*, 71: 102.
- PELSTER, B. y WITTE, H. N. (1971). *Z. Parasitenk.*, 36: 122.
- y WITTE, H. M. (1971). *Z. Parasitenk.*, 36: 95.
- PIRINGER-KUCHINKA, A. (1972).- XIII Cong. Ass. Int. Femmes Méd. París, 3-7 sept. com. núm. 10.
- PRAKASH, O. CHOWDHRY, P. y GILL, H. S. (1970). *J. Parasitol* 56: Sect. II, part I-III, p. 31.
- PUMAROLA, A. (1972). *Med. Clin.*, 58: 175.
- PUNKE, G. (1968). *Untersuchungen zum Vorkommen der Toxoplasma-Infektion beim Schaf*. Tesis, Fac. Vet. Freie Univ., Berlín.
- RACHID, M. S. ben (1970). *Arch. Inst. Pasteur (Túnez)*. 47: 33.
- REMINGTON, J. S. (1963). *N. E. J. M.*, 269: 1394.
- (1970). *Ann. Rev. Med.*, 21: 201.
- EARLY, P. y YAGURA, T. (1970). *J. Parasitol.* 56: 390.
- REY CALERO, J. del y MIRA GUTIÉRREZ, J. A. (1966a). *Rev. Ibér. Parasit.* 26: 111.
- y — (1966b). *Ibid.*, 26: 391.
- y — BAREA SUÁREZ, V. y OTERO PUIME, A. (1969). *Rev. Clin. Española*, 112: 135.
- RODRÍGUEZ LÓPEZ, F., CASANOVA, M., CONTRERAS, M. y GUTIÉRREZ, A. (1972). *Acta Pediát. Española*, 30: 587.
- ROEVER-BONNET, H. ?1 (1972). XIII Cong. Ass. Int. Femmes Méd., París, 3-7 sept., com. núm. 2.
- ROMMEL, M. y BREUNING, J. (1967). *Berl. Münch. tierärztl. Wschr.*, 80: 365.
- y JANITSCHKE, K. (1968). *Z. Parasitenk.*, 31: 13.
- y JANITSCHKE, K. y DALCHOW, W. (1968). *Berl. Münch. tierärz Wschr.*, 81: 309.
- SOMMER, R. y JANITSCHKE, K. (1967). *Z. Jagdwiss.* 13: 35.
- SAIZ MORENO, L. (1965). *Supl. Cient. Bol. Inf. Cons. Gral. Col. Vet., España*, 9: 5.
- SAMIR AFRAM, M. (1966). *Ratten und Mäuse als Versuchstiere bei Toxoplas-mose*. Tesis, Fac. Vet., Hannover.

- SANGER, V. L. (1971). En DAVIS, J. W. y ANDERSON, R. C.: *Parasitic diseases of wild mammals*. Iowa State Univ. Press., Ames, Iowa EE. UU.
- SANZ MARTIN, F. (1972). *Rev. Clin. Española*, 124: 213.
- SCHAKARIN, W. W. (1968a). *Zh. Mikrobiol. (Moscú)*, 45: 137.
- (1968b). *Med. Parazitol. (Moscú)*, 37: 660.
- (1970). *Zh. Mikrobiol. (Moscú)*, 47: 125.
- BARSHAI, M. S. e ISTOMINA, L. B. (1971). *Zh. Mikrobiol. (Moscú)*, 48: 122.
- SCHNURRENBERGER, P. R., TJALMA, R. A., WENTWORTH, F. H. y WENTWORTH, B. B. (1964). *J. Trop. Med. Hyg.*, 13: 281.
- SCHOLTYSECK, E. MEHLHORN, H. (1970). *J. Parasitol.*, 56: Sect. II, part. I-III, p. 307.
- y PIEKARSKI, G. (1965). *Z. Parasitenk.*, 26: 91.
- SCOTT, J. M. (1972). XIII Cong. Ass. Int. Femmes Méd., París 3-7 sept. com. núm. 25.
- SEANUD, J. (1970). *Comp. Rend. Soc. Biol. (París)*, 164: 2.512.
- SHEFFIELD, H. G. (1970). *Proc. Helm. Soc. Wash.*, 37: 237.
- y MELTON, M. L. (1968). *J. Parasitol.*, 54: 209.
- y ——— (1969). *Science*, 164: 431.
- y ——— (1970). *J. Parasitol.*, 56: Sect. II, part. I-III, p. 315.
- SIBALIC, D. y RADOVIC, M. (1970). *Acta Parasitol. Iugostav.* 1: 21.
- SIM, J. Chr. (1961). *Sur. Ophthal.* 6: 771 y 6: 781.
- BIERING-SORENSEN, U. y MOLLER, T. (1963). *Adv. Vet. Sci.* 8: 335.
- SIMITCH, T., PETROVITH, Z., BORDJOCHKI, A. y TOMANOVITCH, B. (1960). *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 37: 286.
- SOLER DURALL, C. y VILARDELL VIÑAS, F. (1955). *Med. Colon.*, 1: 3.
- SOMMER, R. (1964) *Untersuchungen über die Wirkung verschiedener chemischer Desinfektionsmittel auf Toxoplasmazyten*. Tesis, Fac. Vet. Freie Univ. Berlín.
- ROMMEL, M. y LEVETZOW, R. (1965). *Die Fleischwirt.*, Heft 5: 454.
- SPLENDORÉ, A. (1908). *Rev. Sci. Sao Paulo*, 3: 109.
- STONE, W. B. y MANWELL, R. D. (1969). *J. Protozool.*, 16: 99.
- STRASSMANN, H. (1964). *Zur Vorkommen von Toxoplasma gondii im Schlachtfleisch, zugleich ein Beitrag über die Beziehung zwischen Infektion und Antikörperbildung bei Toxoplasma-Infektionen*. Tesis, Fac. Med. Univ. Bonn.
- STRICKLAND, G. T., VOLLER, A. PETTIT, L. E. y FLECK, D. G. (1972). *T. Infect Dis.*, 126: 54.
- SZKOP-FRENKEL, S. (1972). XIII Cong. Ass. Int. Femmes Méd., París, 3-7 sept., com. núm. 6.
- TEJERINA RAYGADA, M. S. (1970). *Estudio de la toxoplasmosis humana adquirida*. Edit. Paz Montalvo, Madrid.
- UHLIKOVA, M. y HUBNER, J. (1971). *J. Protozool. (Suppl.)* 18: 43.
- VERMA, M. P. y BOWLES, L. (1967). *J. Parasitol.*, 53: 254.
- y DIENST, R. B. (1965). *J. Parasitol.*, 51: 1.020.
- VETTERLING, J. M., PACHECO, N. D. y FAYER, R. (1972). *J. Protozool. (Supl.)* 19: 14.
- WALLACE, G. D. (1970a). *J. Parasitol.*, 56: Sect. II, part I-III, p. 359.

- (1970b). *Ibid.*, 56: Sect. II, part. I; -III, p. 360.
- (1971a). *J. Infect. Dis.*, 124: 227.
- (1971b). *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 20: 411.
- (1972). *J. infect. Dis.* (cit. por MILLER y col. 1972).
- WALTON, B. C. (1971). *J. Parasitol.*, 57: Sect. II, part. II, p. 115.
- WERNER, J. K. (1970). *Jap. J. Parasitol.*, 19: 628.
- WARREN, K. S. y DINGLE, J. H. (1966). *N. E. J. M.*, 274: 993.
- WATSON, W. A. y BEVERLEY, J. K. A. (1971a). *The Vet. Rec.*, 88: 42.
- y ————— (1971b). *Ibid.*, 88: 120.
- WEILAND, G. y KÜHN, D. (1970). *Berl. Münch. tierärztl. Wschr.* 83: 128.
- KÜHN y SAAB, Chr. (1971). *Berl. Münch. tierärztl. Wschr.*, 84: 181.
- WERNER, H. (1970a). *Z. Parasitenk.*, 34: 8.
- (1970b). *J. Parasitol.*, 56: 366.
- WILDFUHR, G. y WILDFUHR, W. (1971). *Angew. Parasitol.*, 12: 197.
- WILHELM, H. S. (1972). VIII Cong. Ass. Int. Femmes Méd., Paris 3-7 sept., com. núm. 30.
- WITTE, H. M. y PIEKARSKI, G. (1970). *Z. Parasitenk.*, 33: 358.
- WORK, K. (1967). *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 71: 296.
- y HUTCHISON, W. M. (1969). *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 75: 191.
- YILMAZ, S. M. y HOPKINS, S. H. (1972). *J. Parasitol.*, 58: 938.
- ZAMAN, V. COLLEY, F. C. (1970). *Southeast. Asian J. Trop. Med. Pub. Health.* 1: 457.
- ZYPEN, E. van DER, y PIEKARSKI, G. (1966). *Z. Parasitenk.*, 28: 45.
- y ————— (1967). *Z. Parasitenk.*, 29: 15.