



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

20

**SERO-EPIDEMIOLOGIA DE LA TOXOPLASMOSIS EN
LA REPUBLICA MEXICANA.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A
DALILA PASCOE LIRA
MEXICO, D. F. 1980



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE: PROF. MAGDALENA ACOSTA SEGURA.
VOCAL: PROF. SOCORRO CAO ROMERO MARTINEZ.
SECRETARIO: PROF. MARIA DEL CARMEN CORTES DECUIR.
1er. SUPLENTE: PROF. DOLORES LASTRA AZPILICUETA.
2do. SUPLENTE: PROF. GUILLERMO RENDON PADILLA.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Laboratorio Clínico del Hospital de Pediatría.

Centro Médico Nacional del I.M.S.S.

SUSTENTANTE: DALILA PASCOE LIRA.

ASESOR DEL TEMA: PROF. MAGDALENA ACOSTA SEGURA.

SUPERVISOR TECNICO: DR. FRANCISCO RESANO PEREZ.

A MIS PADRES:

Con todo mi amor y gratitud

A MIS HERMANOS

A MIS FAMILIARES Y AMIGOS.

Al Dr. Francisco Resano Pérez.

Con mi más sincero reconocimiento y gratitud por la ayuda y experiencia que me --
ofreció durante el desarrollo de este tema.

A la Profesora Magdalena Acosta Segura.

Por haberme dirigido en la realización del
presente trabajo.

A la Q.B.P. Vilma Zúñiga Tellería.

Por su valiosa ayuda en la elaboración de esta tesis.

Al Dr. Salvador Martínez Cairo.

Por su apoyo desinteresado en la realización de este trabajo.

A mis maestros y a todas las personas - -
que de alguna manera colaboraron en la realización de este trabajo.

INDICE

	PAG.
OBJETIVO	1
CAPITULO I	
GENERALIDADES DE <u>TOXOPLASMA GONDII</u>	
- Clasificación.	3
- Biología	3
- Ciclo de vida y morfología.	6
- Epidemiología	20
- Toxoplasmosis humana.	29
CAPITULO II	
METODOS PARA LA INVESTIGACION DE ANTI CUERPOS CONTRA <u>TOXOPLASMA GONDII</u>	
- Reacción de Sabin y Feldman.	46
- Reacción de Fijación del Complemento.	48
- Reacción de Inmunofluorescencia Indirecta.	55
- Reacción de Hemaglutinación Indirecta.	58
CAPITULO III	
MATERIAL Y METODO.	
- Material biológico.	60
- Equipo, Material y Reactivos.	69
- Técnica de inmunofluorescencia indirecta.	73
- Interpretación de la técnica.	74

CAPITULO IV	
RESULTADOS.	76
CAPITULO V.	
DISCUSION, CONCLUSIONES Y RESUMEN.	93
CAPITULO VI.	
BIBLIOGRAFIA.	98

OBJETIVO

La toxoplasmosis es una enfermedad producida por un protozooario intracelular obligatorio llamado Toxoplasma gondii que afecta no sólo a los mamíferos y aves, sino que puede ser transmitido al hombre. Cuando la madre adquiere la infección durante la gestación se puede presentar el aborto, el mortinato, o bien, el producto puede nacer con malformaciones como la fusión de los hemisferios cerebrales, hipoplasia del cerebelo, microcefalia, macrocefalia, anencefalia, labio leporino, paladar hendido, es pina bífida, coriorretinitis, uveítis, etc., por lo que la enfermedad representa un grave problema de salud pública.

La infección natural por Toxoplasma gondii se ha encontrado en todas partes del mundo donde se ha buscado. En la República Mexicana, Palomino y cols. (28), fueron los primeros que llamaron la atención sobre la existencia de este padecimiento. Desde entonces a la fecha, se han realizado muchos trabajos y publicaciones relacionados sobre toxoplasmosis en México (3, 4, 34, 41, 42), sin que se conozca la frecuencia actual de la infección en la República Mexicana. Por esta razón, nos interesó como objetivo principal, investigar la frecuencia de anticuerpos antitoxoplasma en 19,663 sueros proporcionados por el Banco de Sueros del Centro Médico Nacional del I.M.S.S., que fueron recolectados de

individuos seleccionados al azar en 51 poblaciones de la República Mexicana; así como los factores epidemiológicos asociados a esta parasitosis; tales como áreas geográficas, edad y sexo de los donadores, condiciones sanitarias de la habitación y convivencia con gatos.

CAPITULO I

GENERALIDADES

TOXOPLASMA GONDII:

En 1908 Nicolle y Manceaux encontraron por primera vez el *Toxoplasma* en un roedor de Africa del Norte (*Ctenodactylus gondi*) y por ese mismo tiempo Splendore, en Brasil, lo descubre en conejos (5). Es un protozooario intracelular frecuente en aves y mamíferos, incluyendo al hombre, y se ha identificado como el agente causal de la toxoplasmosis, la cual se considera, actualmente, como la parasitosis de tipo antropozoótico más extendida en el mundo.

CLASIFICACION (35):

Subphylum: Protozoa. Clase: Sporozoa. Orden: Coccidiida. Suborden: Eimerina o Eimeriorina. Familia: Toxoplasmidae. Género: *Toxoplasma*. Especie: *gondii*.

BIOLOGIA:

Toxoplasma es un parásito intracelular obligatorio. -- En los mamíferos evoluciona dentro de células procedentes de las tres capas blastodérmicas, excepto en los eritrocitos. En el hombre y en animales superiores se encuentra dentro de células altamente diferenciadas, como las de la fibra cardíaca, las células -- trofoblásticas del útero, las del cristalino, etc., con predilección

por las células reticuloendoteliales. Frecuentemente se localiza en el ojo, cerebro, ganglios, músculos, corazón, útero, pulmón, hígado, bazo, etc., estando en la mayoría de estos órganos cerca de las membranas capilares.

Es posible cultivarlo en embrión de pollo, en peritoneo de ratones, en cultivos tisulares y se puede identificar transitoriamente en forma extracelular, en el L.C.R., humor acuoso, humor vítreo, leche, lágrimas, líquido ganglionar, orina, saliva, heces y en exudado peritoneal de ratón, cobayo, conejo y otros animales.

Estructuralmente la pared del toxoplasma está constituida de mucopéptidos, glucosamina, aminoácidos y citocromos. En el núcleo existen fundamentalmente ARN y ADN. En el citoplasma se identifica un sistema enzimático formado por hidrogenasas, catalasa, hexocinasa, B-glucoronidasa, B-galactosidasa, hialuronidasa y ARN-hidroxidasa, además se han demostrado polisacáridos, gránulos de volutina, proteínas, glucógeno, y sustancias osmofílicas semejantes a lípidos.

La entrada de T. gondii en las células ha sido descrita como un proceso activo de penetración ya que se ha demostrado por métodos histoquímicos con microscopio de luz que T. gondii contiene gránulos positivos a la fosfatasa ácida cerca del polo anterior y que estos gránulos disminuyen después de la penetración a la célula (19).

La evidencia morfológica, en armonía con el concepto de penetración activa en las células no fagocíticas, proviene de estudios microcinematográficos en contraste de fase, que muestran que T. gondii hace un orificio en la membrana de la célula hospedadora, los bordes de la cual están rígidos y el parásito se empuja a través de este orificio mostrando una constricción durante su paso (19).

Se ha propuesto que el parásito libera enzimas hidrolíticas que alteran la membrana celular, lo cual permite su penetración. Jones y cols. (21) demostraron en un trabajo de microscopía electrónica, que la entrada de T. gondii en las células se realiza mediante un proceso de fagocitosis y concluyeron que si bien el parásito libera factores enzimáticos, éstos únicamente inducen la fagocitosis, aun en células no fagocíticas, puesto que no ocurre lisis de la membrana citoplasmática. En este estudio también fue posible identificar micropseudópodos de la célula alrededor del parásito, el cual no presentaba una orientación determinada.

Recientemente Jones y Hirsch (22), reportaron que los toxoplasmas son capaces de impedir el paso de enzimas hidrolíticas de la célula a las vacuolas fagocíticas en donde se encuentran, alterando la membrana vacuolar, ya que momentos después de la fagocitosis, la vacuola se rodea por una capa muy cercana de mitocondrias y de retículo endoplásmico. Estos investigadores,

observaron microtubulos finos que se extendían a partir de la pared de las vacuolas hacia el interior del citoplasma de la célula hospedadora y los relacionaron con el mecanismo de nutrición de los parásitos.

No se ha revelado la existencia de una deficiencia -- bioquímica en T. gondii que explique su dependencia de la célula -- hospedadora, tiene actividad glicolítica u oxidativa y en adición a -- los mecanismos oxidativos productores de energía, parece que el -- toxoplasma tiene considerable capacidad de síntesis. Se ha encontrado que la uridina tritiada se incorpora al ARN del parásito - -- aun cuando se le mantiene fuera de las células hospedadoras, indicando que el organismo libre puede sintetizar ARN. El toxoplas-- ma también puede sintetizar ADN independientemente de la célula -- hospedadora, pero mientras las pirimidinas y sus precursores se -- incorporan al ADN, sólo utiliza las purinas preformadas y posible-- mente a esto se deba su parasitismo intracelular obligatorio - - - (19, 24, 30).

CICLO DE VIDA Y MORFOLOGIA:

T. gondii presenta tres fases: Una forma vegetativa o proliferativa, una quística o de resistencia y la recién descubierta forma ooquistica (5).

En la forma vegetativa o trofozoítica, el toxoplasma

tiene forma semilunar, mide por término medio de 3.5 a 7 micras de largo por 1.5 a 4 micras de ancho con un extremo más redondeado que el otro. En las formas intracelulares (en las células parenquimales o reticuloendoteliales), los parásitos son más pequeños, pierden su forma semilunar y adoptan forma oval o redonda.

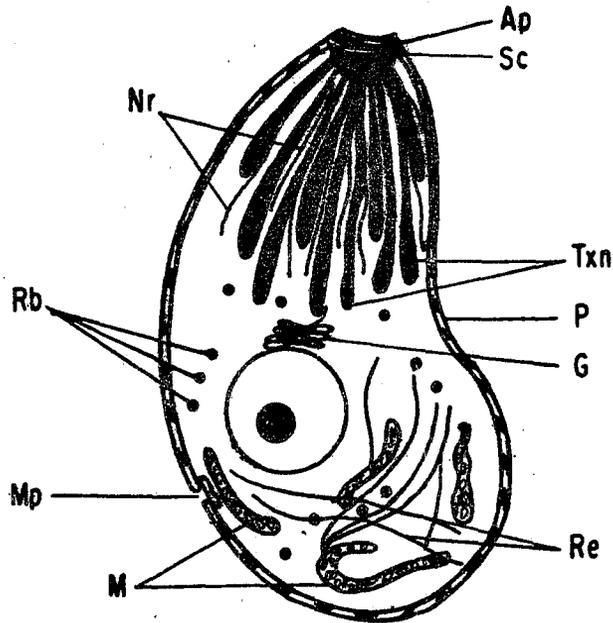
Con el microscopio electrónico se ha encontrado que el toxoplasma tiene una pared formada por: una membrana externa continua de aproximadamente 25 Å de espesor, un espacio refringente de 30 a 35 Å y una membrana citoplasmática discontinua de 25 Å de espesor. La pared se invagina en el citoplasma, por su parte convexa, formando una pequeña vacuola y dando origen a un órgano alveolado, con un orificio que se comunica con el exterior denominado citostoma o micropilo (MP); al parecer este órgano tiene función respiratoria. En el polo superior y formando parte de la pared, se distingue una condensación en forma de cono truncado, que se ha identificado como el sistema conoide (Sc), el vértice está formado por un anillo llamado anillo polar (Ap) de 0.15 a 0.25 micras de diámetro que parece comunicarse con el medio exterior. De la base del conoide parten dos sistemas de fibras, unas muy finas submembranosas en número de 8 a 10, separadas por espacios de 0.18 a 0.3 milimicras llamadas nervaduras radiales (Nr), las cuales tienen función de relación y controlan los movimientos de la pared; las otras, más gruesas, cilíndricas, ecto-

plasmáticas, osmófilas, uniformes en su estructura interna, llamadas toxonemas (Txn), en número de 14 a 18 llegan hasta la parte media del cuerpo del parásito y tienen función enzimática y digestiva (35).

El citoplasma del toxoplasma es transparente, finamente granuloso, en su interior destaca en primer lugar el núcleo, redondo u oval que mide de 1 a 1.5 micras de diámetro y ocupa la parte media o inferior, envuelto por una pared de doble membrana; dentro se halla el nucleolo en forma dispersa (Nc), y gránulos de cromatina uniformemente repartidos. Encima del núcleo se encuentra el aparato de Golgi (G), alrededor del núcleo está el retículo endoplásmico (Re) con los ribosomas (Rb). El retículo parece representar al sistema circulatorio en el parásito. Además existen mitocondrias de 1 a 2 micras de largo por 0.1 a 0.2 de ancho (M), y vacuolas esféricas refringentes, las cuales se encuentran repartidas por todo el citoplasma y contienen sustancias osmófilas, semejantes a lípidos (35) (Esquema 1).

En el estado quístico se consideran dos formas: -- pseudoquiste y quiste maduro (5, 35).

El pseudoquiste está presente en la fase aguda de la toxoplasmosis, se observa en el citoplasma de los monocitos, macrófagos, linfocitos, neutrófilos, células nerviosas, células de cultivo de tejidos, etc., encontrándose también en el exudado perito-



ESQUEMA 1. ESTRUCTURA DE LA FORMA VEGETATIVA O TROFOZOITO DE TOXOPLASMA GONDII: Ap, anillo polar; Nr, nervaduras radiales; Rb, ribosomas; MP, micropilo; M, mitocondrias; Re, retículo endoplásmico; G, aparato de Golgi; P, pared con doble membrana; Txn, toxonemas; Sc, sistema conoide; N, núcleo; Nc, nucleolo.

neal de ratón y en los espacios intersticiales de improntas de órganos como hígado, bazo, pulmón, ojo, cerebro, etc. Tiene forma circular, oval o piriforme y su tamaño es muy variable, dentro de él los parásitos modificados en su estructura y tamaño, están agrupados en número variable (4, 8, 16 o más) y envueltos por una membrana frágil, en medio de un espacio refringente, el cual va desapareciendo a medida que el número de parásitos aumenta.

El quiste maduro aparece en la etapa crónica de la toxoplasmosis, tiene forma oval, esférica, o alargada cuando se localiza en la fibra muscular. Mide de 10 a 60 micras de diámetro o más, dependiendo del número de parásitos que contenga. Están envueltos por una pared de doble membrana: una externa en contacto con el citoplasma de la célula hospedadora y la interna granulosa en contacto con los parásitos. Una vez formado el quiste, los parásitos se reproducen al principio con cierta rapidez, pero después de un tiempo variable de 2 a 10 meses, se multiplican lentamente, hasta cierto límite, que depende de factores desconocidos. El número de parásitos dentro del quiste varía desde 50 a 3,000.

Work y Hutchison (47, 48), identificaron una forma quística de T. gondii diferente, al producir la infección en ratones con "quistes" aislados de las heces de gatos previamente infectados por vía oral con quistes tisulares. Estos investigadores logra

ron además, una microfotografía de un ooquiste coccidio, demostrando que los "quistes" eran de hecho ooquistes.

Los ooquistes aparecen en grandes cantidades en las heces, son de forma oval y miden 9 por 14 micras; cada ooquiste cuando esporula presenta dos esporoquistes encerrados por una pared celular doble, cada uno de los cuales contiene cuatro esporozoitos. Los esporoquistes miden 6 por 8 micras.

Para eliminar toda duda en cuanto a la relación de los ooquistes con el toxoplasma, se produjo experimentalmente toxoplasmosis en ratones, a partir de esporozoitos liberados artificialmente de los ooquistes (19).

En una investigación posterior, Frenkel y cols. (15), identificaron a los ooquistes como toxoplasma por la marcada correlación cuantitativa y biológica entre la aparición de ooquistes y la infectividad de las heces. A nueve gatos, de uno a siete días de edad, se les administró por vía oral una suspensión de tejido cerebral de ratón que contenía quistes de toxoplasma. La infectividad de las heces fue paralela a la aparición de los ooquistes: Al segundo día resultó negativa, entre el tercero y cuarto días se hizo positiva permaneciendo así por un período de observación de nueve días. En los testigos no se observaron ooquistes en heces y no transmitieron la toxoplasmosis a ratones. Los resultados positivos obtenidos fueron confirmados por minuciosos estudios en rela-

ción al número de ooquistes en el inóculo, mediante observaciones de elementos en cortes histológicos en el epitelio intestinal (íleon) de los gatos, así como por pruebas de inmunofluorescencia usando anticuerpos específicos para toxoplasma.

El ciclo de vida del toxoplasma comprende etapas tisulares que dan origen a la fase toxoplásmica típica y etapas intrain--testinales que constituyen precisamente la fase intestinal. La es--pecificidad de esta última fase es notable ya que únicamente se lleva a cabo en miembros de la familia Felidae (19).

Investigaciones detalladas han aclarado más el ciclo de vida, lo cual ha dado origen a cambios en los nombres de sus etapas como se presenta a continuación:

Etapas Intraintestinales.

- Trofozoito: Es la forma del parásito que crece dentro de las células del epitelio intestinal.
- Esquizonte: Es la forma que produce merozoitos por múltiples --componentes citoplásmicos y replicación nuclear.
- Merozoito: Es el producto individual de la esquizogonia.
- Gametocito: Precursor sexuado por la presencia o ausencia de di--visiones nucleares.
- Gameto: (Masculino o femenino) producto de la gametogonia.
- Cigoto: Producto de la fertilización.

- Ooquiste: Cigoto con una pared protectora gruesa.
- Esporonte: Cigoto que sufre división en esporoblastos.
- Esporoblasto: Derivado del esporonte que sufre una división adicional en esporozoitos.

Etapas Tisulares

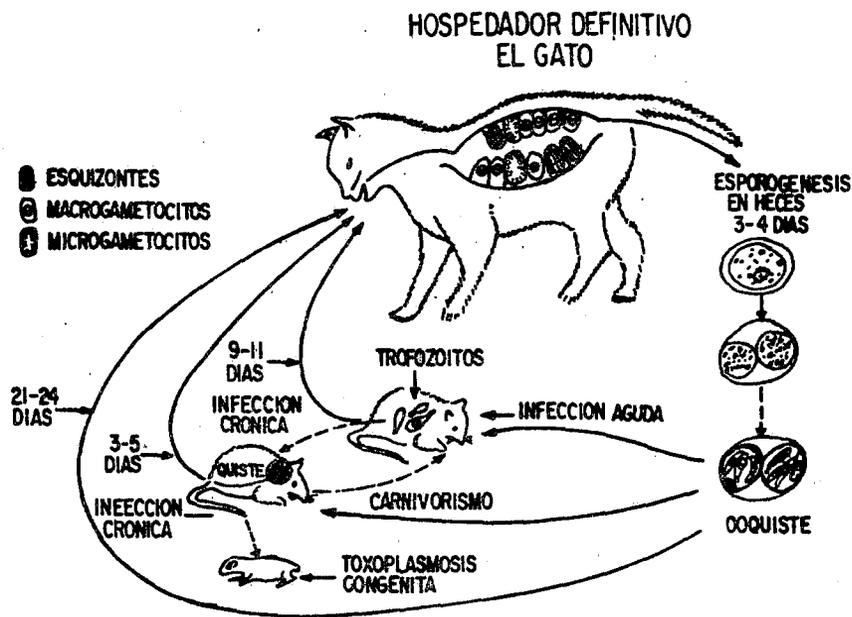
- Taquizoito o Endozoito: Formas que se multiplican rápidamente por endodio--genia, llenando y distendiendo la vacuola de la célula hospedadora hasta que es destruída.
- Pseudoquiste: Conjunto de taquizoitos (endozoitos) rodeado por una membrana frágil dentro de la célula hospedadora.
- Bradizoito o Quistozoito: Parásitos que se reproducen lentamente por endodio--genia dentro de una pared quística.
- Quiste: Colección de bradizoitos (quistozoitos) dentro de una pared densa. El quiste intracelular, puede convertirse eventualmente en extracelular debido a dilata--ción y ruptura de la célula hospedadora.

Ciclo de Vida del Toxoplasma.

La fase intestinal del toxoplasma, sigue el patrón isosporiano típico para la esquizogonía y la gametogonía en el epitelio del intestino delgado del gato. El período previo a la eliminación de ooquistes es de 3 a 5 días después de la ingestión de carne con quistes y de 21 a 24 días después de la ingestión de ooquistes.

tes. El hospedador arroja ooquistes por 1 a 2 semanas durante -- la infección primaria y brevemente en pequeñas cantidades, des- - pués de reinfección. Los ooquistes no son infectivos hasta que - - ocurre la esporulación que requiere de 3 a 4 días (o más), depen- - diendo de la temperatura y de la aereación. Bajo circunstancias - favorables, los ooquistes permanecen viables por un año o más. - Los ooquistes son la llave de la epidemiología de la toxoplasmosis puesto que infectan a los mamíferos, aves y circunstancialmente - a los humanos. Los ooquistes maduros cuando son ingeridos por un hospedador homólogo (gato) liberan a los esporozoitos en el in- testino y otra vez dan origen al ciclo coccidio típico, éstos ade- - más, pueden producir la fase toxoplásmica. Sin embargo, si los - ooquistes son ingeridos por hospedadores heterólogos (otros mamí- feros y aves), los esporozoitos liberados inician sólo la fase toxo- plásmica típica, es decir, trofozoitos que dan origen a pseudoquis- tes (generalmente encerrados en macrófagos) y quistes tisulares. - En uno u otro caso la multiplicación se lleva a cabo por medio de la endodiogenia. Las formas resultantes en el pseudoquiste (endo- zoitos), tienen núcleo central, y las de quistes (quistozoitos), tie- nen núcleo terminal. Los pseudoquistes se rompen cuando madu- ran liberando endozoitos que invaden otras células produciendo - - pseudoquistes o quistes (23) (Esquema 2).

Como se ha visto, el ciclo de vida del toxoplasma ..



ESQUEMA 2. CICLO DE VIDA DEL TOXOPLASMA. Mostrando las principales vías de transmisión por medio de ooquistes del excremento del gato y por ingestión de trofozoitos o quistes de hospedadores intermediarios. Los días indicados representan el tiempo desde la ingestión del toxoplasma por el gato hasta la excreción de los ooquistes. Los ratones representan la variedad de mamíferos que junto con los pájaros son los hospedadores intermediarios facultativos y entre los cuales la infección puede extenderse, generalmente por carnivorismo. La transmisión congénita puede tener lugar durante la infección crónica, como en el ratón, o durante una infección aguda, como en el hombre.

presenta varias formas de reproducción que han sido estudiadas y descritas por numerosos investigadores.

La más sencilla es la división binaria longitudinal, en donde el núcleo después de sufrir alteraciones estructurales, se divide comenzando por el polo superior, ya sea por amitosis o por mitosis, separándose en dos; al mismo tiempo aparece una pared refringente que atraviesa el citoplasma de la célula madre desde el polo superior al polo inferior, los núcleos se separan y se revisten de doble membrana para, posteriormente, separarse los dos nuevos individuos. Este proceso dura aproximadamente 6 horas (35).

La endodiogenia es un proceso de gemación interna, en el núcleo de una célula madre aparecen dos yemas, las cuales crecen sin separarse del núcleo, hasta dar origen a dos toxoplasmas dentro de la célula madre, que posteriormente se separan. Las membranas y organelos anteriores (sistema conoide, nervaduras radiales y toxonemas) de las hijas comienzan a formarse antes de que la división nuclear sea completa (13).

Van der Zypen y Piekarski (19), describieron un cuerpo denso a los electrones en el núcleo de los parásitos, que parece tener un papel especial como el factor iniciante en la endodiogenia. Ellos identificaron este "cuerpo E" como ADN, que se proyecta del núcleo materno, se divide, y forma el molde para el

desarrollo del ácido nucléico de las células hijas.

La esquizogonia efectuada en el toxoplasma, ha sido descrita de una manera diferente a la que se lleva a cabo en otros coccidios. Mientras en éstos, los organelos se forman en "botones" en la periferia del esquizonte, y los núcleos son producidos posteriormente por divisiones múltiples del núcleo del esquizonte; en el toxoplasma el esquizonte pasa por divisiones nucleares antes de que estos organelos se formen y éstos, no están distribuidos en la periferia.

Ferguson y cols. (13), hicieron un estudio ultraestructural de las etapas tempranas de la multiplicación asexual y de la microgametogonia en el intestino delgado del gato; lo que observaron es lo siguiente: El merozoito entra a la célula epitelial del íleon del gato y se coloca entre el núcleo de la célula hospedadora y la membrana citoplasmática; posteriormente se convierte en trofozoito y se sitúa dentro de una vacuola parasitófora. En esta etapa, el organismo en crecimiento se vuelve más elipsoidal y se observa sobresaliendo de su núcleo, un cuerpo similar al nucleolo en tamaño y densidad, similar a la estructura llamada "cuerpo E" por Vander Zypen y Piekarski.

La división nuclear da origen a un organismo binucleado, sin embargo, esta división puede repetirse hasta cuatro veces. En esta etapa pueden distinguirse dos tipos de organismos multinucleados sobre bases de diferenciación nuclear. Uno de ellos

tiene la cromatina distribuída en pequeñas áreas por todo el núcleo y es considerado como un esquizonte joven. El otro tiene la cromatina en grandes áreas densas en la periferia, mientras el resto del núcleo contiene pequeños gránulos densos, siendo considerado como un microgametocito joven (gametocito masculino). Hasta -- aquí el citoplasma de ambos organismos contiene mitocondrias, aparato del Golgi, unos cuantos gránulos de lípidos y polisacáridos y grandes cantidades de retículo endoplásmico rugoso.

La etapa más temprana en la que los cambios citoplásmicos caracterizan definitivamente a un organismo como un esquizonte, es cuando aparecen las membranas en forma de cúpula - cerca de cada núcleo y arriba del aparato de Golgi, las cuales finalmente se convierten en las membranas internas de los merozoitos. Conforme cada membrana crece, aparecen 22 microtúbulos subpeliculares espaciados equidistantemente en la periferia. En la base de las membranas, se hace evidente una condensación que parece ser el sitio de la síntesis de membrana; los polos del núcleo son dirigidos hacia las aberturas de las membranas cupulares, y conforme éstas se alargan, el núcleo toma la forma de herradura. Es te alargamiento continua y encierra una unidad de citoplasma que contiene todos los organelos encontrados en el merozoito. Hasta aquí, el esquizonte ha preservado su película de doble membrana, pero conforme las células hijas se ponen en contacto con la membr

brana interna ésta degenera y la membrana externa del organismo progenitor da origen a la membrana externa de las hijas. Los merozoitos completamente formados se separan y se colocan libres en la vacuola parasitófora.

El primer rasgo citoplásmico característico para distinguir al microgametocito es la aparición de flagelos. Los centrosomas que son observados entre los núcleos y la periferia, evolucionan en los cuerpos basales de los cuales se originan los flagelos. Los cuerpos basales se encuentran debajo de la película y los flagelos crecen en la vacuola parasitófora. Una mitocondria se coloca cerca de cada núcleo y permanece en esta posición durante todo el desarrollo. El área densa del núcleo y la mitocondria permanece cubierta por la membrana externa de la película del microgametocito, ya que la membrana interna degenera. El microgameto además del núcleo alargado denso y de la mitocondria anterior a éste, tiene en su parte anterior una placa osmofílica que forma el perforatorio posterior al cual están los dos flagelos y entre ellos corren longitudinalmente 4 microtúbulos. Los microgametos completamente formados, se separan del gametocito y se localizan libres en la vacuola parasitófora.

La reproducción sexual o gametogonia en el T. gondii se lleva a cabo en la misma forma que en otros coccidios. Al mismo tiempo que el gametocito masculino o microgametocito se

multiplica dando origen a numerosos microgametos móviles, como se explicó antes, el núcleo del gametocito femenino o macrogametocito madura y éste se hace apto para la fecundación, transformándose en macrogameto. Los microgametos se ponen en contacto con el macrogameto y uno de ellos hace una pequeña abertura en la membrana limitante y lo fecunda. El macrogameto fecundado se denomina al principio cigoto y después que ha secretado una pared quística recibe el nombre de ooquiste.

Recientemente se propuso el término endopoligenia para describir el proceso por el cual los endozoitos del toxoplasma se reproducen asexualmente en exudado peritoneal para dar origen a más de dos hijas.

La endopoligenia parece ser un proceso que combina la esquizogonia y la endodiogenia. Inicialmente, la división nuclear se efectúa sin la formación de organismos hijos. Subsecuentemente la formación de merozoitos ocurre dentro del citoplasma en una forma similar a la endodiogenia (13).

EPIDEMIOLOGIA:

La toxoplasmosis no tiene una distribución geográfica especial, se han reportado hallazgos en todas las latitudes y altitudes de los tres continentes, observándose tanto en climas fríos, como en templados y tropicales. Sin embargo, la infección es

más frecuente en climas calientes y húmedos como en Guatemala, Costa Rica y Tahití, donde cerca del 90% de la población tiene - - evidencia serológica de infección, a diferencia de Alaska y Goenlandia en donde la incidencia es baja (12, 29, 41). Probablemente a esto se deba la diferencia entre el número de individuos con reacción positiva a la toxoplasmina encontrados en la Ciudad de México (13%), y los determinados en la región de Orizaba (51%) y en Escárcega, Campeche (56%) de temperaturas tropicales (42).

En el hombre no respeta sexos ni edades; se obser-- va desde el seno materno (toxoplasmosis congénita), hasta edades - muy avanzadas (90 años).

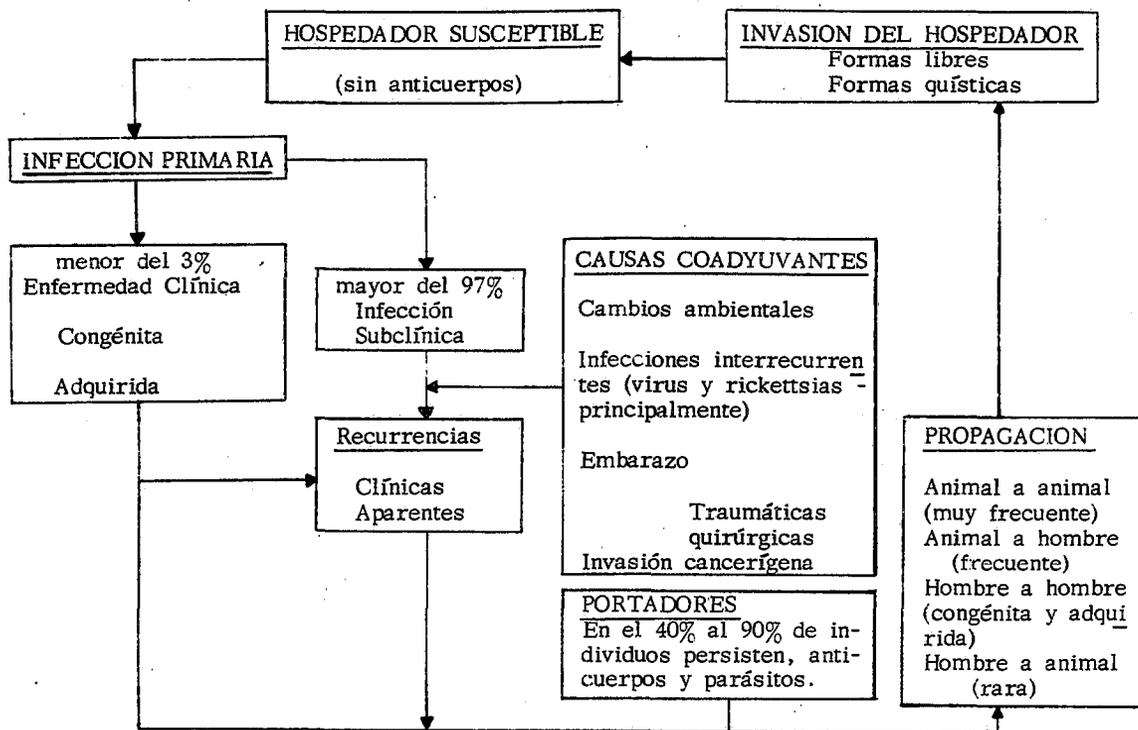
En la naturaleza, se encuentran infectados espontáneamente una gran cantidad de animales, desde helmintos (Toxocara -- cati y Toxocara cani), pasando por todas las ramas y órdenes hasta llegar al hombre; es capaz también de infectar animales de sangre fría, siendo por lo tanto, la parasitosis más extendida en el - mundo.

Hasta hace unos años, la epidemiología de la toxo- plasmosis era obscura, pero hoy se tienen mayores conocimientos; no obstante, se desconocen muchos de los mecanismos de la transmisión animal y humana, debido a la ubicuidad del agente en los - diversos hospedadores que pueden actuar como reservorios poten-- ciales, como vectores o como transmisores mecánicos (moscas, ...

mosquitos, cucarachas, garrapatas, etc.), además por la localización del parásito en sus formas vegetativa o quística en el hospedador, que pueden estar en todos los tejidos, órganos, sistemas y aparatos (es un parásito sistémico), y finalmente porque tiene la particularidad de que en su forma quística puede sobrevivir en el hospedador sin producir manifestaciones clínicas aparentes (toxoplasmosis asintomática o inaparente), pero en cualquier momento de la vida del hospedador, el parásito se libera dentro de éste, originando o no un estado patológico y posteriormente puede llegar al medio exterior infectando a nuevos seres. A continuación se presenta una descripción (Esquema 3) del probable curso de la interrelación hospedador-parásito del Toxoplasma gondii en la naturaleza, y su íntima conexión con el hombre.

En este esquema se observa que en los hospedadores susceptibles (no inmunes), en la primoinfección el 3% desarrolla enfermedad clínica que puede ser congénita o adquirida y el 97% desarrolla una infección subclínica, que posteriormente por factores coadyuvantes puede manifestarse clínicamente en forma recurrente o tardía, por ejemplo, en el embarazo; se muestra también que en el 40% al 90% de los portadores persisten los parásitos y anticuerpos con la enfermedad o sin ella y en un 10%, o menos, se observan portadores con parásitos, sin anticuerpos demostrables (35).

ESQUEMA 3. INTERRELACION DEL TOXOPLASMA GONDII Y SU HOSPEDADOR ANIMAL Y HUMANO.



La transmisión de la toxoplasmosis en la naturaleza puede realizarse de diferentes maneras, que a continuación se mencionan por orden de frecuencia:

De animal a animal, generalmente se efectúa por canivorismo.

De animal a hombre, se lleva a cabo por todos los animales que padecen la infección y que están en contacto con él, ya sea por su carácter doméstico o bien porque los utiliza en su alimentación y deporte. De los animales domésticos, los perros y gatos la transmiten con más frecuencia. Se han encontrado casos de toxoplasmosis humana en asociación con perros infectados por toxoplasma y se ha reportado que los toxoplasmas pudieron ser recobrados de la sangre de una mujer joven asintomática que convivía con un perro infectado (1). En otro estudio se indica el caso de una mujer que había tenido un hijo con toxoplasmosis congénita, ya que había adquirido la infección por convivencia con perros, gatos, ratones, patos, pichones y gallinas infectados naturalmente (2).

En la transmisión hombre a hombre, la infección congénita es frecuente a diferencia de la adquirida. La toxoplasmosis congénita es el resultado de la transmisión transplacentaria en una mujer embarazada con infección aguda; la frecuencia de esta enfermedad está relacionada a dos factores: la incidencia de in-

fección adquirida en mujeres embarazadas y la frecuencia de transferencia transplacentaria de parásitos de la madre al feto.

La incidencia de la infección adquirida en una población de mujeres embarazadas, depende de los riesgos de adquirir toxoplasmosis y de la proporción de la población en riesgo que todavía no se ha inmunizado naturalmente. Ambos factores están -- relacionados y varían de acuerdo a la localización geográfica, hábitos higiénicos y alimenticios que favorecen la adquisición de la infección.

La frecuencia de la transmisión del parásito de la madre al feto, depende de la etapa del embarazo durante la cual se adquiere la infección materna. Cuando la infección se adquiere antes del embarazo, no se observa la transmisión. Si la infección materna se adquiere al comienzo del embarazo, generalmente no se transmite al feto. No obstante, se ha observado un caso en el que la madre probablemente adquirió la toxoplasmosis en la 2a. a 6a. semanas del embarazo y dió nacimiento a un niño con toxoplasmosis congénita severa que murió en una semana (9). Por lo tanto, parece ser que el riesgo de la transmisión del toxoplasma al feto aumenta durante el embarazo, particularmente cuando la infección materna se adquiere en los últimos meses del embarazo, -- mientras que al mismo tiempo, el riesgo en el niño de desarrollar una enfermedad severa disminuye.

La forma adquirida de la transmisión hombre a hombre es importante. En varias ocasiones se han encontrado títulos altos de anticuerpos en personas que tienen a su cargo pacientes con toxoplasmosis, lo que indica una infección recién adquirida (12). Además se ha reportado el caso de un niño que adquirió la infección por una transfusión de leucocitos de un portador asintomático (37).

La transmisión hombre a animal es rara. En la literatura se reporta el caso de un hombre infectado que fue devorado por unos perros, los que adquirieron la infección (19).

La invasión del hospedador puede hacerse por las formas quísticas o vegetativas del toxoplasma, lo que nos da una idea de las múltiples fuentes de infección.

La principal fuente de infección tanto para el hombre como para los animales, es el consumo o manejo de carne parcialmente cocida o cruda que contiene quistes. El toxoplasma se ha encontrado en carne de puerco, carnero, vaca y pollo; si bien la proporción de parásitos contenidos en la carne es variable y puede ser pequeña, la frecuencia con que estas carnes se consumen puede determinar la incidencia de la infección en una población.

Kean reportó un brote de toxoplasmosis aguda en cinco estudiantes de Medicina por la ingestión de hamburguesas parcialmente cocidas (8).

Desmonts y cols. (19) asociaron la rápida serocon--
versión (prueba del colorante) de un grupo de niños tuberculosos -
hospitalizados, con el hecho de que fueron alimentados con carne
infectada parcialmente cocida. Estos investigadores hacen la observa
ción de que la infección es más frecuente en países donde se - -
consume carne parcialmente cocida o cruda.

La forma quística puede permanecer viva en los te--
jidos de animales muertos por lo menos 60 días a temperatura de
refrigeración y no es destruída por el jugo gástrico. El toxoplasma
en la carne es inactivado por calentamiento a 66°C; el congelam
iento disminuye marcadamente el número de quistes viables en -
la carne pero no se puede confiar en él para matar todos los or--
ganismos (2, 16).

Las investigaciones serológicas en los trabajadores -
de los rastros y carniceros, también sugieren que la transmisión -
puede ser favorecida por un frecuente contacto de la piel y de las
membranas mucosas con quistes tisulares (16).

La transmisión de la infección en animales herbívoro-
s puede ser explicada por la contaminación directa de su comi--
da al defecar los gatos y ratones sobre ésta, así como la conta--
minación por moscas y cucarachas las cuales pueden diseminar indi
rectamente al parásito (19, 45, 46). Además se ha sugerido que
los moluscos terrestres pueden servir para transportar los ooquis-

tes a los pastos de herbívoros ya que se han aislado ooquistes de toxoplasma en suelo infectado en forma natural. Es probable que los gusanos de tierra estén involucrados en la diseminación de ooquistes de toxoplasma desde los niveles más profundos del suelo donde los gatos entierran sus heces; pero también es factible que la gravedad específica del ooquiste lo ayude a alcanzar la superficie cuando el suelo está saturado con el agua de lluvia, tal como acontece con los huevos de nemátodos que tienen la misma gravedad específica (19).

Se ha obtenido información valiosa sobre la resistencia de los ooquistes a medios ambientales experimentales y naturales; los ooquistes son capaces de sobrevivir por largos períodos (hasta un año), en suelos que permanecen húmedos y sombreados, son altamente resistentes a los desinfectantes químicos y al congelamiento; por lo que la medida más práctica y útil para la desinfección parece ser el tratamiento de las heces de gato con agua hirviente (16).

La diseminación de la infección también debe ser considerada en relación a la forma vegetativa o trofozoito, ya que éste se encuentra ampliamente distribuido por todo el cuerpo y es liberado en exudados séricos, heces, orina, saliva, esputo, secreciones nasal y conjuntival, exudado vaginal, semen y leche (2, 33, 35). Por lo tanto, se han hecho estudios con el objeto de

valorar la posibilidad de que transmita la infección.

En un estudio llevado a cabo por Saari y Raisanen (38), los trofozoitos fueron preservados en lágrimas, saliva y orina humanas, así como en leche de vaca pasteurizada, a una temperatura de 4°C y se observó que permanecían infectivos en las secreciones por varios días; en lágrimas por 4, en saliva por 5, en orina por 7 y en leche por 6, sugiriendo que los trofozoitos pueden sobrevivir el tiempo suficiente para transmitir la enfermedad.

Por otro lado, se han hecho experimentos (1, 2) en donde se ha logrado infectar ratones colocándolos en una cámara y haciendo nebulizaciones con una suspensión de toxoplasmas de la cepa R.H., de manera que los ratones inhalaban los parásitos. Estos estudios indican que la diseminación por inhalación o por penetración de la piel o de las membranas mucosas puede ser inmediata, por lo que en el hombre es posible que la infección se lleve a cabo a través de la región tonsilofaríngea. Esta hipótesis se ve reforzada por la frecuencia con que se observan los ganglios cervicales infartados en la linfadenopatía toxoplásmica (18).

TOXOPLASMOSIS HUMANA:

Recientemente se ha adoptado el término "TORCH" para designar un síndrome que se presenta en varias enfermedades, las cuales se encuentran con frecuencia en las infecciones intraute-

rinas. Las siglas corresponden a toxoplasmosis, otras enfermedades como sífilis y listeriosis, rubéola, citomegalia y enfermedad por herpes simplex (31).

La toxoplasmosis es un padecimiento sistémico que puede afectar a los órganos provenientes de las tres capas blastodérmicas, aun los más diferenciados como son el miocardio, la retina, el cerebro, el cristalino y otros. Por tal motivo, la toxoplasmosis adopta un pleomorfismo clínico que hace difícil realizar el diagnóstico clínico de certeza, especialmente en el recién nacido.

Clásicamente presenta dos variedades clínicas: congénita y adquirida. Tanto en una como en otra se presentan variaciones dependiendo de la extensión y magnitud del daño ocasionado -- por el parásito, siendo posible encontrar casos totalmente asintomáticos o casos con invasión aguda multivisceral.

Los diversos cuadros clínicos de la toxoplasmosis congénita están en relación con el tiempo de embarazo, en el cual la madre contrae la infección y la transmite al producto; mientras más temprano es, hay más probabilidades de que el producto muera in útero, o quizá sufra la enfermedad plenamente desarrollada. En cambio, cuando la infección ocurre en etapas posteriores del embarazo el producto puede nacer con manifestaciones iniciales de la enfermedad.

La infección adquirida in útero sigue el mismo patrón que la enfermedad adquirida post-natal, con algunas diferencias en el aspecto inmunológico, debido a que el producto no cuenta con -- sus sistemas de defensa en plena actividad, ya que las células encargadas de elaborar anticuerpos, se forman a partir del tercer - mes de la vida intrauterina y las inmunoglobulinas se sintetizan en poca cantidad y a esto se agrega la acción de los factores inmuno-depresores elaborados por el toxoplasma. La infección pasa del -- período de lesiones parasistémicas, al de lesiones locales, siguiendo las etapas evolutivas de incubación, invasión, localización espe-cífica, estado de declinación y lisis, con curación o muerte.

Por lo tanto, cuando el embrión ha sido infectado -- tempranamente, la infección puede presentar todas las fases de la enfermedad, de acuerdo con la virulencia de la cepa, de la canti--dad de parásitos, de la rápida elaboración de anticuerpos por la - madre, de la transmisión al feto y de otros factores que intervie--nen en el padecimiento. En consecuencia, el niño al nacer puede estar curado pero sin anticuerpos neutralizantes propios, o nacer aparentemente sano, manteniendo una infección latente o asintomá-tica; a veces se presentan lesiones endometriales y placentarias -- graves que ocasionan la expulsión del embrión y si la infección no muestra la intensidad suficiente para provocar el aborto, el producto puede llegar al término del embarazo con malformaciones del -

sistema nervioso como la fusión de ambos hemisferios, hipoplasia del cerebelo, microcefalia, etc. y trastornos cerebro-médulo-oculares como ataxia, parálisis musculares, cataratas, coriorretinitis, uveitis, etc.

Molina Pasquel y cols. (25), estudiaron a 103 mujeres que habían tenido anomalías del embarazo; 44 tuvieron abortos o partos prematuros, 26 tuvieron óbitos y 33 hijos con malformaciones congénitas, 72 habían tenido anteriormente 2 o más embarazos anormales. De las 103 mujeres, 74 dieron positiva la reacción de inmunofluorescencia a distintas diluciones en el suero y una en el líquido cefalorraquídeo. En este trabajo también se investigaron otras enfermedades que pueden causar anomalías del embarazo y se encontró que en el grupo que tuvo anticuerpos contra el toxoplasma, 45 no tenían otra enfermedad. Por lo tanto, el número de mujeres que presentan anomalías del embarazo por toxoplasmosis, es mayor que las que presentan irregularidades por otras causas como pielitis, glomerulonefritis, sífilis, diabetes, cardiopatía probablemente reumática e hipertensión.

Posteriormente estos mismos investigadores hicieron la reacción de inmunofluorescencia por el método indirecto en 70 mujeres que tuvieron gestación normal y antecedentes de que los embarazos anteriores habían sido normales para comparar los resultados encontrados en mujeres con embarazos anormales. La --

reacción fue positiva en 16 de las 70 mencionadas, el título fue de 256 o más en 7 de ellas. En 301 mujeres que habían tenido embarazo anormales, la reacción de inmunofluorescencia fue positiva -- en el 58.90%, cifra muy superior al 22.86% encontrado en el grupo de mujeres con productos normales. Los autores no encontraron explicación satisfactoria para el hecho de encontrar mujeres -- que tienen niños normales y títulos altos de anticuerpos contra el toxoplasma en el suero (26).

Con el objeto de investigar si la toxoplasmosis produce alteraciones cromosómicas in vivo, que de ocurrir en los gametos podrían relacionarse con la observación de malformaciones congénitas y abortos repetidos en mujeres con dicha infección, Caballero y cols. (20) investigaron la frecuencia de alteraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos procedentes de 17 mujeres que tenían títulos de anticuerpos de significado diagnóstico; 13 de ellas con antecedentes de productos con malformaciones congénitas y/o abortos repetidos, una había tenido sólo un aborto, una presentaba esterilidad primaria y 2 tenían historia obstétrica normal. La proporción de rompimientos cromosómicos que observaron en estas -- mujeres fue similar a la que se observó en población normal, por lo que no encontraron evidencia de que la infección por T. gondii -- ocasione aumento en la proporción de alteraciones estructurales -- de los cromosomas de linfocitos de sangre periférica, independiente

mente de la historia obstétrica de las mujeres estudiadas.

En las infecciones que acontecen en el período fetal, puede suceder que la enfermedad todavía activa, no haya terminado en el momento de nacer, de acuerdo con esto, la toxoplasmosis -- congénita tiene muchas variantes clínicas, de las cuales se describirán las que por su frecuencia son las más importantes.

Toxoplasmosis Congénita Meningoencefalomielítica.

Se supone que en estos casos la infección se adquiere al final del segundo y principios del tercer trimestre, el feto ya pasó del período de lesiones parasistémicas y pluriviscerales, por lo que el recién nacido viene al mundo presentando alteraciones -- principalmente sobre reticuloendotelio, sistema nervioso central y -- ojos, que se manifiestan como: hidrocefalia o microcefalia, alteraciones del L.C.R., coriorretinitis, catarata uni o bilateral, microftalmía, nistagmus, estrabismo, iritis, atrofia óptica, uveitis, -- calcificaciones intracraneales, convulsiones, anemia y alteraciones multiviscerales más o menos aparentes. Se ha demostrado que -- en el L.C.R. y en retina las concentraciones de anticuerpos neutralizantes y fijadores del complemento, se encuentran extraordinariamente bajas comparadas con las circulantes en sangre, lo cual podría explicar la lesión en los sitios mencionados.

El niño al nacer puede presentar embriopatías toxo-- plásmicas de tipo malformativo, como labio leporino, paladar hen

dido, espina bífida, luxación congénita de la cadera, etc. O bien puede presentarse el aborto, como respuesta a una reacción de tipo alérgico de hipersensibilidad, Fenómeno de Schawartzmann, por el paso de toxoplasmas a la circulación materna, procedentes de un foco necrótico de la placenta. El mortinato y el prematuro pueden tener su origen en la misma causa.

Toxoplasmosis Congénita Aguda Visceral.

Se supone que en estos casos la infección se lleva a cabo a finales del tercer trimestre del embarazo, las manifestaciones clínicas que hacen pensar en esta enfermedad son: recién nacido con aspecto de estar severamente enfermo, ictericia marcada, esplenomegalia, lesiones dermatológicas de tipo purpúrico o pete- quial, anemia, fiebre, linfadenopatía, coriorretinitis, neumonitis, y alteración del L.C.R. (aspecto opalescente o xantocrómico, aumento franco de proteínas y monocitos).

Toxoplasmosis Congénita Asintomática.

Cuando la infección sucede poco tiempo antes del nacimiento, en el momento del desprendimiento de la placenta, el recién nacido no presenta aparentemente trastorno alguno, porque la enfermedad se encuentra probablemente en el período de incubación, En este caso el padecimiento es inaparente y es después del nacimiento, en los primeros meses o años, en la juventud o en estado adulto, con reacciones serológicas positivas, cuando se puede pre-

sentar ictericia, con fiebre, o sin ella, poliadenitis, trastornos --
oculares, pulmonares, motores (ataxia locomotriz), trastornos men-
tales (oligofrenia, esquizofrenia), psíquicos, de la conducta y del -
desarrollo. Como en este caso la sintomatología aparece tardía -
mente, se puede decir que existe una toxoplasmosis latente, laten-
cia que depende tanto de su agresividad, como del tiempo de dura-
ción. Existen tres tipos de latencia que son:

1.- Latencia Aparente. No existen datos clínicos, -
radiológicos ni oftalmológicos y las reacciones serológicas, hasta
ahora conocidas, pueden ser negativas; pero generalmente, después
de un corto tiempo, se hacen positivas, encontrándose algunos sín-
tomatos o signos principalmente oculares, cuando se buscan cuidado-
samente.

2.- Latencia Subclínica. No existen datos clínicos,
radiológicos ni oftalmológicos precisos de sospecha de toxoplasmo-
sis; pero las reacciones serológicas son positivas.

3.- Latencia Clínica. Sin antecedentes patológicos -
precisos, pero existen trastornos oculares, cerebrales, de la con-
ducta o malformaciones congénitas; las pruebas serológicas son po-
sitivas a títulos altos y aún más altos que los de la madre.

En la práctica no es fácil separar los dos primeros
cuadros, ya que la sintomatología es muy variada. C.P. Beattie -
(1) encontró que la coriorretinitis es el signo más constante ya que

se encuentra en un 90% de los casos con toxoplasmosis, le siguen en frecuencia los signos neurológicos y la calcificación intracranial con una tasa de incidencia del 60% y la hidrocefalia o microcefalia, encontradas en un 50%. Couvreur y Desmonts (7) estudiaron 300 casos y encontraron coriorretinitis en el 76%, hidrocefalia en el 26% y calcificaciones en el 32%. Roch y Bravo-Bechereille, en México (35), encontraron una tasa de incidencia de toxoplasmosis congénita de 18.3 por 1,000 nacidos vivos. Ellos estudiaron 2,186 casos y demostraron serológicamente la enfermedad en 40 niños con las siguientes manifestaciones clínicas: coriorretinitis en el 100%, convulsiones en el 40%, hidrocefalia en el 32.5%, catarata congénita en el 12.5%, atrofia del nervio óptico en el 2.5% y otras manifestaciones menos frecuentes.

La evolución de los casos de toxoplasmosis congénita sintomática es semejante, independientemente del tipo de lesión, ya que la letalidad es prácticamente igual y fluctúa alrededor del 10 al 15%. Sin embargo, es de gran importancia el conocimiento de la alta tasa de secuelas del padecimiento, ya que alcanza cifras del 75 al 85%. Difícilmente se podría asegurar que el porcentaje restante realmente no tuviera alguna secuela y tal vez se debiera a que los métodos clínicos no son capaces de demostrarla y el paciente se comporta del todo normal.

Las principales secuelas que se observan son: espas

ticidad y parálisis, alteraciones importantes de la visión que puede llegar a la ceguera, microcefalia, tendencia a cuadros convulsivos ante la menor elevación térmica, sordera y alteraciones psicomotoras con retraso mental importante.

Resulta muy interesante el hecho de que algunos enfermos infectados con T. gondii, manifiesten síntomas de aberraciones mentales similares a la esquizofrenia. Varela y cols. (39) han observado por medio de la prueba del colorante, que un alto porcentaje de enfermos mentales (59%) ha sido infectado con T. gondii, en contraste con la población normal, en donde encontraron únicamente en el 26.7% anticuerpos frente a toxoplasma.

Se planteó la hipótesis de que en pacientes con infección toxoplásmica pueda encontrarse el LSD-25. La dietilamida del ácido D-lisérgico es capaz de producir una psicosis experimental en sujetos normales. Se ha discutido si produce un verdadero estado esquizofrénico o solamente un cuadro clínico similar, sólo se acepta que se trata de un estado psicótico producido por esta droga. Además de las alteraciones psíquicas, tales como excitación, cambios en el estado de ánimo, perturbaciones de la percepción, alucinaciones y despersonalización, el LSD-25 también produce cambios somáticos comunmente observados en esquizofrénicos: vasoconstricción, hiperglicemia y presión arterial baja. Se ha comprobado que el uso de esta droga por mujeres gestantes, produce

trastornos del desarrollo en el producto.

Varela y cols. (43, 44) utilizaron la prueba biológica descrita por Cerletti y Berde (35) para determinar la presencia del LSD-25 utilizando peces Lebistes reticulatus; en presencia de esta substancia, los cromatóforos del pez se expanden produciendo el cambio de su color de gris a negro; al poner en contacto los peces con extractos de cerebro, bazo, hígado y exudado peritoneal de ratones inoculados experimentalmente con T. gondii la reacción fue positiva, posiblemente porque los extractos de órganos y el exudado contienen una substancia similar al LSD-25. Sin embargo, no se demostró esta substancia en extractos semejantes tanto de ratones normales como de ratones inoculados experimentalmente con Trypanosoma lewisi, Trichinella spiralis y Plasmodium berghei, tampoco en extractos de cultivos de células de riñón humano y de simio infectados con T. gondii, de donde se sugiere que el animal vivo al ser infectado con T. gondii produce una substancia similar al LSD-25.

Los estudios llevados a cabo por Buentello y Varela (39), demostraron que de 47 pacientes esquizofrénicos del Manicomio General y del Sanatorio Cholula de Puebla, 66% resultaron positivos a la prueba de Sabin y Feldman, mientras que 61% de esos mismos enfermos resultaron positivos a la prueba biológica (Lr) -- que se utilizó para determinar la presencia del LSD-25 en el --

L.C.R.

Silverman y Varela (39), hicieron un estudio de la -
infección toxoplásmica en varios grupos de enfermos del sistema -
nervioso central y en sujetos normales para investigar la posible
relación entre esta infección y la esquizofrenia. Estos investiga--
dores encontraron que en 80 pacientes con trastornos mentales (73
esquizofrénicos, 5 oligofrénicos, 1 maniaco depresivo y 1 paranoi-
de), el 56% resultó positivo a la prueba Lr y el 65% positivo a la
prueba de Sabin y Feldman. De 60 sujetos normales a quienes se
les practicó la prueba Lr, ninguno tuvo resultados positivos, no --
obstante que en 200 sujetos normales, el 29% resultó positivo a la
prueba de Sabin y Feldman con títulos de 1:16 a 1:128. También
encontraron que de 22 casos de sifilíticos, sin complicaciones del
sistema nervioso central, uno resultó positivo a la prueba Lr y al
mismo tiempo tuvo un título en la prueba del colorante de 1:128. -
Los autores señalan que si bien los datos obtenidos no son suficienu-
tes para establecer una relación causal entre una infección toxo- -
plásmica activa y la esquizofrenia u otras aberraciones mentales,
el hecho de que exista un alto porcentaje de estos enfermos mentau-
les con evidencia de una infección toxoplásmica determinada por --
las pruebas Lr y del colorante, en comparación con lo que se ob-
serva en sujetos normales o con padecimientos distintos de la toxou-
plasmosis, sugiere que puede existir esta relación causal.

La toxoplasmosis adquirida a semejanza de la congénita, tiene variantes clínicas y está en relación de la localización y extensión del proceso.

Forma Subclínica Asintomática.

Es quizá la más frecuente de las formas adquiridas, su diagnóstico se hace por reacciones serológicas o por hallazgos post-mortem debiéndose la muerte a causas ajenas a la toxoplasmosis. Las encuestas practicadas a población abierta y a grupos pequeños controlados, han demostrado la prevalencia de la infección y de conversiones serológicas positivas en individuos previamente negativos sin manifestaciones clínicas durante varios años de observación.

Forma Aguda Febril Exantemática.

Se inicia en forma insidiosa con manifestaciones generales; anorexia, fiebre, al principio de poca cuantía y posteriormente elevada y continua, erupción maculopapulosa de una a dos semanas de duración, de tipo congestivo, que no se presenta en palmas y plantas de las extremidades ni en el cuero cabelludo, - neumonitis intersticial, conjuntivitis y adenopatía generalizada de tipo periférico. Estas manifestaciones pueden ir acompañadas de un cuadro meningoencefálico con alteraciones de conciencia en ocasiones evidentes.

La evolución de este tipo de toxoplasmosis tiene en la mayoría de los casos un curso fatal, por progresión de la sintomatología principalmente pulmonar y finalmente miocárdica.

Formas de Encefalitis Atípica Adquiridas.

Dominan en este tipo de toxoplasmosis las manifestaciones meningoencefálicas con dolor de cabeza, convulsiones, vómitos, espasmos musculares, temblor, fiebre que progresivamente se eleva, rigidez de nuca y paresias, no hay compromisos de pares craneanos. Así mismo, suelen ocurrir mialgias, artralgias, miocarditis, hepatitis, uveitis y disfunción de la médula ósea. Ocasionalmente se ha encontrado coriorretinitis aguda unilateral, acompañada de manifestaciones meningoencefálicas con alteraciones de conciencia.

El L. C. R. muestra alteraciones semejantes a las descritas en las formas congénitas y la evolución puede ser fatal en un alto porcentaje de los casos, algunos pacientes se recuperan quedándoles secuelas residuales de lesión neurológica semejante a la observada en las formas congénitas.

Forma Adquirida de Predominio Ganglionar.

Siim (1) ha llamado la atención sobre este tipo de toxoplasmosis que semeja a la mononucleosis infecciosa, se caracteriza por cuadro catarral agudo febril, linfocitosis con linfocitos atípicos y tumefacción no dolorosa de los ganglios periféricos y pro

fundos, demostrados a la radiografía de tórax como sombras parahiliares. También se observó en un niño de 9 años estrecha relación entre linfadenopatía toxoplásmica y un cuadro característico de polimiositis (19).

Por lo general este tipo de enfermedad sigue un curso benigno con recuperación prácticamente total. Ha sido posible que además de demostrar positividad a las pruebas serológicas se aísle el parásito de biopsias de ganglio (18).

Infección Materna Latente o Crónica y Aguda,

Se ha constatado que las madres que han tenido un hijo con toxoplasmosis, "prácticamente" están exentas de tener otro hijo que adquiera la enfermedad in útero. Se ofrece como explicación la presencia de anticuerpos maternos en IgG que impiden la transmisión de la infección en embarazos ulteriores.

Como se ha demostrado la presencia de toxoplasma en la prole de ratas infectadas crónicamente y con varios embarazos, se especula que esta misma situación puede presentarse en el humano. Lo cierto es que de existir este evento, es extraordinariamente raro. Desmonts y Couvreur (10) al estudiar 378 embarazadas, encontraron 4 recién nacidos con toxoplasmosis procedentes de madres a quienes el estudio serológico inicial se realizó ya durante el embarazo, siendo incierto si ellas adquirieron la

infección antes de la concepción o durante la primera mitad del -- embarazo. En general los diferentes estudios concuerdan en esta-
blecer que la toxoplasmosis en el producto in útero, sólo se efec-
túa cuando la mujer adquiere la infección durante alguna de las --
etapas de su embarazo.

Un hecho importante a considerar es el que las mu-
jeres que previamente al embarazo muestran títulos séricos eleva-
dos, reflejo de una infección reciente, tienen un riesgo potencial
de transmitir el toxoplasma por un embarazo en esa situación.

Cuando la madre adquiere la infección durante el em-
barazo tiene de 20-40% de posibilidades de transmitirla al produc-
to. En esas condiciones el 3% puede terminar en aborto, el 3.5%
en muerte neonatal, toxoplasmosis severa en el 15%, discreta en -
el 20% y en el por ciento restante es asintomática (7).

Desmonts y Couvreur (9) han establecido que el ries-
go para el feto de adquirir la infección materna es del 17% para -
productos cuya madre adquiere la infección en el primer trimestre,
y aproximadamente 24% y 62% para productos de madres que ad-
quieren la infección durante el segundo y tercer trimestre respec-
tivamente. El hecho importante, es que la toxoplasmosis adquiri-
da por la madre en cualquier etapa del embarazo es en más del --
75% asintomática, esto sólo se documenta por la seroconversión de
negativa a positiva, o bien por un aumento progresivo de los títu--

los de anticuerpos. La sintomatología en el 25% se caracteriza por fatiga por mínimo esfuerzo que es persistente, manifestaciones catarrales discretas y en una de cada cinco aparece linfadenopatía en cadenas cervicales y en ocasiones generalizada. No hay relación entre el tipo de variable clínica materna y el tipo de enfermedad del producto. En 180 embarazadas con toxoplasmosis, estudiadas por los mismos autores (11), 110 niños (61%) fueron asintomáticos y no infectados, 26% mostraron infección subclínica y el 13% desarrolló la enfermedad: el 7% en forma severa y el 6% discreta.

CAPITULO II

METODOS PARA LA INVESTIGACION DE ANTICUERPOS CONTRA
TOXOPLASMA GONDII

El diagnóstico de laboratorio se basa en la determinación directa e indirecta de la presencia del toxoplasma.

En la primera categoría está la observación del parásito en líquidos orgánicos como LCR, humor acuoso, lágrimas, saliva, leche, orina, exudado conjuntival, amigdalino, bronquial, peritoneal, pleural, vaginal, etc., así como en improntas, biopsias, y cortes histológicos, de lesiones papulosas de la piel, ganglios, hígado, bazo, u otros órganos obtenidos por intervenciones quirúrgicas o post-mortem; además se tiene el aislamiento del parásito por inoculación en animales susceptibles de los materiales sospechosos de contener el toxoplasma.

El método indirecto consiste en demostrar la existencia de anticuerpos específicos, contenidos en el suero sanguíneo. Para este estudio se tienen las siguientes pruebas:

REACCION DE SABIN Y FELDMAN.

Esta prueba se basa en el hecho de que los toxoplasmas pierden afinidad por el azul de metileno alcalino en presencia de anticuerpos específicos y del factor accesorio termolábil (pro-perdina y complemento).

Se ha observado que en la prueba hay un proceso de lisis que comienza con la inmovilización del toxoplasma, sigue una fase de edema para terminar en lisis. Observada la reacción con el microscopio electrónico, se ve que el citoplasma va perdiendo poco a poco su estructura interna haciéndose una masa uniforme; parece que la lisis comienza por el sistema conoide, desapareciendo los toxonemas; el medio se modifica y se hace poco visible; -- las mitocondrias se vuelven voluminosas y esféricas; el citoplasma se torna homogéneo.

Técnica. - El suero problema se inactiva a 56°C durante 30 minutos, o a 60°C durante 20 minutos y se hacen diluciones con solución salina estéril (NaCl 0.9%), de 1:4 a 1:4,096 o más. A los tubos conteniendo 0.1 ml de cada dilución, se les agrega 0.1 ml de antígeno, que es una suspensión de toxoplasmas vivos (3×10^8 /ml), obtenidos de exudado peritoneal de ratón, de tres días de infectado y recogido en un recipiente con heparina o citrato de sodio al 3.8%. La suspensión se mezcla en proporción de 0.2 ml con 0.8 ml de factor accesorio (suero humano normal, negativo a toxoplasmosis). Las mezclas del suero con el antígeno se colocan en baño de agua a 37°C, durante una hora; siempre se corre un testigo positivo, un negativo y uno con solución salina isotónica más el antígeno. Se sacan del baño de agua y se agrega a cada tubo 0.02 ml de azul de metileno alcalino (pH 11). Con --

una pipeta Pasteur se toma una gota de cada tubo, se deposita sobre un portaobjetos, se cubre con un cubreobjetos y se observa al microscopio con objetivo 40X contando el número de toxoplasmas coloreados y sin colorear. Cuando hay más del 50% de toxoplasmas sin colorear, la reacción se interpreta como positiva. La última dilución donde se observa dicho fenómeno, es la que se considera como el título de anticuerpos presente. (35).

REACCION DE FIJACION DEL COMPLEMENTO.

Esta reacción se basa en la propiedad de ciertos complejos inmunes de fijar a los componentes del complemento.

La reacción de fijación del complemento se divide en sistema de reacción y sistema indicador. El sistema de reacción está formado por el antígeno toxoplasma preparado a partir de un extracto obtenido de membrana corioalantoidea de embriones de pollo infectados, el suero en el cual se buscan anticuerpos frente a toxoplasma (este suero se calienta antes de la prueba, para destruir su complemento). Después de dejar esta mezcla unos minutos a temperatura ambiente, se añade una cantidad medida exactamente de complemento, cuya fuente es el suero de cobayos normales y se deja 18 horas a 5°C y 30 minutos a 37°C. Luego, se añade el sistema indicador, constituido por eritrocitos de carnero y hemolisina (anticuerpo contra eritrocitos de carnero) y se vuelve

a incubar a 37°C durante 30 minutos.

La interpretación de la prueba de fijación del complemento se basa en la presencia o ausencia de hemólisis en el sistema indicador. Cuando hay anticuerpos en el suero problema, se combinan con el antígeno y el complemento se fija al sistema de reacción. No se produce lisis de los eritrocitos. Se interpreta entonces como una prueba de fijación del complemento positiva. Cuando el suero problema no contiene anticuerpos, el complemento queda libre y es activado por el sistema indicador. Se observa entonces lisis eritrocitaria, que constituye una prueba de fijación del complemento negativa.

La prueba de fijación del complemento es relativamente difícil, pues depende de varios reactivos serológicos, uno de ellos termolábil. Por esta razón, es preciso titular exactamente el complemento inmediatamente antes del uso y además se deben llevar paralelamente controles adecuados.

Las titulaciones preliminares son:

1).- La titulación de hemolisina, que se lleva a cabo probando cantidades variables de hemolisina en presencia de cantidades constantes de eritrocitos de carnero y complemento; este último en cantidad mayor de la necesaria para lograr la lisis completa. La mayor dilución de hemolisina necesaria para producir la lisis completa, es la unidad hemolítica. En la prueba de fijación

del complemento se utilizan dos unidades hemolíticas contenidas en un volumen de 0.5 ml en cada tubo. Según los datos de la titulación, la hemolisina concentrada se diluye para que contenga 4 U/ml.

2).- El complemento, suero fresco o liofilizado de cobayo se titula en forma similar, utilizando cantidades variables de complemento frente a cantidades de hemolisina titulada y eritrocitos; se define así la unidad de complemento. La "unidad exacta" es la cantidad menor que produce hemólisis completa y la cantidad mayor vecina, o sea la del tubo adyacente, es la "unidad plena". - En la prueba de fijación del complemento se utilizan para cada tubo dos "unidades plenas" contenidas en un volumen de 1.0 ml. La razón de esta cantidad excesiva es que durante el tiempo necesario para la fijación se pierde cierto grado de actividad complementaria.

3).- Se necesita un control de anticomplementaridad del antígeno, constituido por una mezcla de antígeno, complemento, eritrocitos de carnero y hemolisina. Si este tubo no muestra lisis, es que el antígeno ejerce una actividad anticomplementaria y se desecha. Se realiza también el estudio de la anticomplementaridad del suero, como prueba de que éste no contenga sustancias inespecíficas que inactiven el complemento; este testigo está constituido por una mezcla de suero problema, complemento, hemolisina y glóbulos rojos, este testigo debe presentar hemólisis, en caso con

trario, se procederá a tratar otra muestra de suero con un exceso de complemento, se incuba y se inactiva por calentamiento para eliminar el complemento que no reaccionó y con este suero, tomando en consideración la dilución que se efectuó al adicionar el complemento, se realiza nuevamente la reacción; en la mayoría de los casos, este tratamiento elimina el poder anticomplementario del suero problema, de no ser así, se hará la investigación de anticuerpos por otro método.

4).- Se incluyen además en la reacción principal, un control del sistema hemolítico que debe presentar hemólisis completa y un control de eritrocitos que no debe presentar hemólisis.

5).- Como algunos sueros pueden contener anticuerpos frente a las proteínas del embrión de pollo por haber recibido vacunas virales obtenidas en estas células, también es necesario -- incluir un control consistente en una mezcla de suero problema, -- un extracto de membranas corioalantoideas de embriones sin infectar, complemento, hemolisina y glóbulos rojos, el resultado debe ser hemólisis positiva. De no ser así se procede a absorber una muestra de suero problema con extracto de membranas corioalantoideas y con el suero absorbido se realiza la prueba.

6).- Simultáneamente se debe realizar la reacción con un suero comprobado negativo y otro positivo como controles de todo el sistema.

Técnica.- Inactivar tanto el suero del paciente como los sueros control positivo y negativo a 56°C durante 30 minutos. - Se preparan diluciones del suero problema 1:5, 1:10, 1:20 y así su cesivamente con amortiguador de veronal. Los sueros control positivo y negativo se diluyen en la misma forma. Para cada suero se requieren 3 tubos por dilución como se explicó antes: un tubo - con la dilución del suero y el antígeno para la investigación de anticuerpos presentes (serie de prueba, SP); un segundo tubo con la - dilución del suero y el extracto de membranas corioalantoideas de embriones de pollo no infectados, para controlar las posibles reacciones inespecíficas frente al tejido que se utilizó para la obtención del antígeno (reactivo de control, RC); y un tercer tubo para con-- trolar el poder anticomplementario (control del suero, CS). Se - - preparan los controles individuales de los reactivos en una serie -- de 4 tubos especialmente marcados: control del antígeno, CA; control del sustrato, CSu; control del sistema hemolítico, CH; y con-- trol de glóbulos rojos, CE. Los detalles de la técnica de la reacción principal se presentan en el esquema 4.

Interpretación de los resultados: Debe determinarse en que dilución se produce el 50% de inhibición de la lisis, para lo - cual, al término de la reacción, se centrifugan los tubos para sedimentar las células, se transfieren los sobrenadantes a tubos lim-- pios y se mide espectrofotométricamente la cantidad de oxihemoglo

ESQUEMA 4. REACCION PRINCIPAL DE LA FIJACION DEL COMPLEMENTO.

	Dilución del suero	Amortiguador de ve--ronal	Antíge--no to--xoplas--ma	Toxoplas--ma Reac--tivo de --control	Canti--dad de com--plemen--to	Canti--dad de am--bocept--tor	Suspen--sión de eritrocitós --de car--nero --al 2%	Resul--tado.
	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	
Dilución del suero								
1. SP	0.5	-	0.5	-	1.0	0.5	0.5	
2. RC	0.5	-	-	0.5	1.0	0.5	0.5	
3. CS	0.5	0.5	-	-	1.0	0.5	0.5	∅∅
Control de los reacti--vos								
CA	-	0.5	0.5	-	1.0	0.5	0.5	∅∅
CSu	-	0.5	-	0.5	1.0	0.5	0.5	∅∅∅∅
CH	-	1.0	-	-	1.0	0.5	0.5	∅∅∅∅
CE	-	2.5	-	-	-	0.5	0.5	+ ∅∅∅∅

Mezclar bien y dejar 10-15 min. a temperatura ambiente

Agitar bien, dejar en refrigeración a +6°C por 15-18 hrs. después en baño de agua a 37°C por 10 min.

Mezclar bien, colocar en baño de agua a 37°C por 10-30 min.

∅ = Lisis

+ = inhibición de la lisis

bina liberada a 541 nm en unidades de densidad óptica (DO).

Cálculos:

1).- Se calcula la DO del suero presente en cada dilución investigada basada en la DO del tubo que sirve como blanco del suero problema (tubo B) y que equivale a la DO del suero problema diluido 1:20. Fórmula: $DO \text{ de la dilución sérica} = (20/\text{recíproco de la dilución sérica}) \times DO \text{ del tubo B}$.

2).- Se obtiene la DO corregida (DO') por la fórmula: $DO' \text{ de la muestra} = DO \text{ de la muestra} - (DO \text{ del control celular para medir la lisis espontánea durante la reacción} + DO \text{ de la dilución sérica de la muestra})$.

3).- Se calcula el porcentaje de lisis (y) por la fórmula: $y = (DO' \text{ de la muestra} / DO \text{ de la lisis completa}) - DO \text{ del control celular}$.

4).- En papel logarítmico se grafica el log de $y/(1-y)$ sobre el eje de las x, y el log del recíproco de la dilución sérica sobre el eje de las y. Por los puntos de cada muestra se construye una línea recta en donde se extrapola la dilución sérica a la cual se produce el 50% de lisis, donde $y/(1-y) = 1.0$, con lo que se obtiene la dilución sérica en la que se produce el 50% de inhibición de la lisis (6, 36).

REACCION DE INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA.

Esta reacción se basa en que las proteínas, incluyen do los anticuerpos del suero, pueden ser marcadas con colorantes fluorescentes por combinación química, sin alteración o interferencia con sus propiedades biológicas o inmunológicas. Tales anticuerpos marcados reciben el nombre de conjugados, los cuales permiten demostrar una reacción antígeno-anticuerpo por la emisión de fluorescencia en el microscopio de luz ultravioleta y a este método se le llama reacción de inmunofluorescencia indirecta.

La prueba de inmunofluorescencia indirecta se lleva a cabo en dos etapas. En la primera, se aplica el suero del paciente a una preparación del antígeno toxoplasma. Cuando están presentes en el suero los anticuerpos frente a toxoplasma, se combinan con él. En la segunda etapa, después de quitar por lavado las proteínas que no reaccionaron, la preparación se cubre con la gammaglobulina antihumana marcada con isotiocianato de fluoresceína, la cual se unirá a cualquier globulina humana fijada en la preparación lavada, obteniéndose así indirectamente fluorescencia del antígeno.

Por lo tanto, la técnica de inmunofluorescencia aprovecha las propiedades fisicoquímicas especiales de los fluorocromos, ya que se trata de sustancias químicas susceptibles de absorber una luz de pequeña longitud de onda y de emitir instantánea

mente una luz de longitud de onda mayor. Los fluorocromos utilizados para marcar anticuerpos absorben la luz ultravioleta y azul corta (entre 200 y 400 m μ) y emiten una luz visible.

Los requerimientos principales para los fluorocromos en la microscopía de fluorescencia son: una emisión intensa de fluorescencia en el espectro visible y un buen contraste de color con la autofluorescencia del medio. Los fluorocromos empleados habitualmente son el isotiocianato de fluoresceína, la rodamina B de lisamina y el ácido 1-dimetilaminonaftaleno-5-sulfónico (DANSYL).

Para la microscopía de luz fluorescente se recomienda emplear microscopio monocular, ya que la presencia de prismas superfluos en un sistema óptico, pueden disminuir considerablemente la brillantez de la fluorescencia. Similarmente la luz ultravioleta excitadora, debe alcanzar al espécimen con tanta intensidad como sea posible. Para tal efecto, la trayectoria luminosa utiliza en su recorrido hacia la platina, lentes transmisores de luz ultravioleta, una fuente luminosa de gran intensidad y espejos de superficie reflejante. Hay varias fuentes luminosas disponibles, -- las más comunmente usadas son la lámpara de mercurio y la lámpara de halógeno.

Los objetivos usados necesitan tener la más alta apertura numérica posible, para asegurar la iluminación más intensa. Deben estar contruidos de tal manera que no sean por sí mismos

fluorescentes. Los cristales acromáticos se prefieren a los apocromáticos puesto que no muestran fluorescencia y transmiten todas las variaciones de color encontradas en la microscopía de fluorescencia. Cuando se usa un condensador de campo oscuro, es una ventaja tener diafragmas de iris en todos los objetivos de magnificación mayor a 40X.

En el microscopio de fluorescencia son necesarios tres sistemas de filtros: el filtro térmico (cuando se emplea lámpara de mercurio), el filtro excitador o primario y el filtro secundario o de barrera. El filtro térmico está colocado entre la fuente luminosa y el filtro excitador y lleva a cabo la función de quitar la energía calorífica de la fuente luminosa. El filtro excitador está localizado entre el filtro térmico y el espécimen. Su función es transmitir la longitud de onda luminosa que el fluorocromo es capaz de absorber y eliminar la luz de longitud de onda indeseable. Los filtros excitadores usados comunmente son el UGI y el BG12. El filtro de barrera está colocado entre el espécimen y el observador. La función de este filtro es transmitir la longitud de onda visible de la luz emitida por el espécimen y retener las longitudes de onda abajo de 500 m μ . Los filtros de barrera que se utilizan con frecuencia son el GG-9 y el OGI (27, 32).

Técnica.- Los detalles de la técnica se señalan en el capítulo III, ya que fue este método el empleado para el presen

te estudio.

REACCION DE HEMAGLUTINACION INDIRECTA.

Esta prueba se basa en el empleo de los glóbulos rojos como portadores inertes de un extracto del antígeno toxoplasma. El principio de la reacción es el siguiente: Mediante una adsorción inespecífica llamada también unión covalente, los antígenos solubles pueden ser fijados a la superficie de los eritrocitos (sensibilización de los eritrocitos). Posteriormente en presencia de los anticuerpos frente a estos antígenos, la reacción antígeno-anticuerpo produce la formación de agregados de los eritrocitos soporte (aglutinación).

Generalmente para la sensibilización se emplean eritrocitos lavados, humanos grupo O o de carnero, recientemente extraídos. El tratamiento de los glóbulos rojos con solución de ácido tánico antes de su sensibilización generalmente aumenta la tendencia a fijar antígenos.

Técnica.- En una placa para microtitulación (fondo en U), se hacen diluciones del suero problema (no es necesario inactivarlo) con solución amortiguadora, pH 8.1, de 1:8 a 4,096 o más. A 50 μ l de cada dilución se les agregan 50 μ l de la suspensión de glóbulos rojos estabilizados y sensibilizados, la cual se puede obtener de fuente comercial. La placa se agita para mezclar, se cubre y se deja reposar durante 2 a 3 horas a tempe

ratura ambiente. En cada serie de investigaciones, se corren paralelamente un testigo positivo, uno negativo y un control de aglutinación inespecífica, constituido por una mezcla de glóbulos rojos de carnero estabilizados y sin sensibilizar más una dilución del suero problema 1:8; si en este control se produce aglutinación, se procede a absorber una muestra de suero problema con glóbulos rojos de carnero estabilizados y con el suero absorbido se realiza nuevamente la reacción. La lectura de los resultados se hace por medio de un espejo para poder valorar el patrón de sedimentación.

Interpretación de los resultados: La mayor dilución en la cual se observa aglutinación definida, es la que se considera como el título de anticuerpos presente (50).

CAPITULO III

MATERIAL Y METODO

MATERIAL BIOLÓGICO:

El presente estudio se realizó en 19,663 sueros proporcionados por el Banco de Sueros del Centro Médico Nacional, -- los cuales habían sido recolectados y almacenados con el objeto de llevar a cabo estudios seroepidemiológicos de interés nacional tales como investigación de antígeno de la Hepatitis B e investigación de anticuerpos contra E. histolytica, S. typhi y Brucella, así como investigación de anticuerpos contra virus de la rubéola, sarampión y parotiditis e investigación de anticuerpos contra T. gondii. Estos sueros fueron recolectados de individuos seleccionados en 51 poblaciones de la República Mexicana, distribuidas en todo el país y que se consideran representativas del medio urbano.

POBLACIONES SELECCIONADAS:

Baja California:

- Comondú
- El Sauzal
- La Paz
- Tecate
- Tijuana
- San José del Cabo

Campeche:

- Hecelchakán

Chiapas:

- Chiapa de Corzo
- Huixtla
- San Cristobal Las Casas
- Tapachula
- Tuxtla Gutiérrez
- Villa Flores

Chihuahua:

- Aldama
- Chihuahua

Durango:

- Durango
- Santiago Papasquiaro

Guerrero:

- Acapulco
- Atoyac
- Chilapa
- Teloloapan

Estado de México:

- Lerma

Ciudad de México:

- Netzahualcóyotl
- Tepito
- Tlatelolco
- San Angel

Jalisco:

- Jalostotitlán

Michoacán:

- Angangueo
- Morelia

Morelos:

- Cuernavaca
- Yautepec
- Cuautla

Nayarit:

- San Blas

Nuevo León:

- Allende

Oaxaca:

- Oaxaca
- Juchitán

Puebla :

- Tehuacán

Querétaro:

- Corregidora

Sinaloa:

- Culiacán
- Escuinapa

Sonora:

- Hermosillo
- Magdalena

Tamaulipas:

- San Fernando
- Tampico Madero
- Tula

Tabasco:

- Tenosique
- Villahermosa

Veracruz:

- Santiago Tuxtla
- Veracruz

Yucatán:

- Mérida

Zacatecas:

- Valparaíso

Estas poblaciones fueron agrupadas en 8 áreas geoeconómicas y en 25 áreas geomórficas:

ZONAS GEOECONOMICASI. NOROESTE:

Tijuana, B.C.
 Tecate, B.C.
 El Sauzal, B.C.
 Comondú, B.C.
 La Paz, B.C.
 San José del Cabo, B.C.
 Hermosillo, Son.
 Magdalena, Son.
 Culiacán, Sin.
 Escuinapa, Sin.

II. NORTE:

Durango, Dgo.
Santiago Papasquiaro, Dgo.
Chihuahua, Chih.
Aldama, Chih.
Allende, N.L.

III. NORESTE:

Tula, Tamps.
Tampico Madero, Tamps.
San Fernando, Tamps.

IV. PACIFICO SUR:

Acapulco, Gro.
Atoyac, Gro.
Chilapa, Gro.
Teloloapan, Gro.
Oaxaca, Oax.
Juchitán, Oax.
Tehuacán, Pue.
Tapachula, Chis.
Huixtla, Chis.
Villa Flores, Chis.
Tuxtla Gutiérrez, Chis.
Chiapa de Corzo, Chis.
San Cristobal Las Casas, Chis.

V. CENTRO- OCCIDENTE:

Valparaíso, Zac.
Morelia, Mich.
Angangueo, Mich.
Jalostotitlán, Jal.
San Blas, Nay.

VI. CENTRO-SUR.

México:
- Netzahualcóyotl
- Tepito
- Tlatelolco
- San Angel

Lerma, Edo. de México.
 Corregidora, Gro.
 Cuernavaca, Mor.
 Yautepec, Mor.
 Cuautla, Mor.

VII. GOLFO DE MEXICO:

Veracruz, Ver.
 Santiago Tuxtla, Ver.
 Villahermosa, Tab.
 Tenosique, Tab.

VIII. PENINSULA DE YUCATAN:

Mérida, Yuc.
 Hecelchakán, Camp.

AREAS GEOMORIFICAS

1. VERTIENTE OCCIDENTAL BAJA CALIFORNIANA

Tijuana, B.C.
 El Sauzal, B.C.

2. SIERRA SAN PEDRO MARTIR.

Tecate, B.C.

3. SISTEMA BAJACALIFORNIANO.

Comondú, B.C.

4. VERTIENTE ORIENTAL BAJACALIFORNIANA.

La Paz, B.C.
 San José del Cabo, B.C.

5. SIERRA SAN LAZARO

6. PLANICIE COSTERA NOROESTE (DESIERTO SONORA)

Hermosillo, Son.
 Magdalena, Son.

7. SIERRA MADRE OCCIDENTAL.
Durango, Dgo.
Santiago Papasquiaro, Dgo.
Valparaíso, Zac.
8. ALTIPLANICIE SEPTENTRIONAL.
Chihuahua, Chih.
Aldama, Chih.
9. SIERRA MADRE ORIENTAL
Allende, N.L.
Tula, Tamps.
10. PLANICIE COSTERA GOLFO (NORESTE).
Tampico Madero, Tamps.
San Fernando, Tamps.
11. PLANICIE COSTERA NOROESTE-SUR.
Culiacán, Sin.
Escuinapa, Sin.
San Blas, Nay.
12. CORDILLERA NEOVOLCANICA
Morelia, Mich.
Angangueo, Mich.
Lerma, Estado de México.
13. ALTIPLANICIE MERIDIONAL.
México
- Netzahualcóyotl
- Tepito
- Tlatelolco
- San Angel
Corregidora, Qro.
Jalostotitlán, Jal.

14. PLANICIE COSTERA GOLFO (ORIENTE).

Veracruz, Ver.
Santiago Tuxtla, Ver.

15. PLANICIE COSTERA PACIFICO (OCCIDENTE-SUR).

Acapulco, Gro.
Atoyac, Gro.

16. SIERRA MADRE DEL SUR.

Oaxaca, Oax.
Chilapa, Gro.

17. DEPRESION DEL BALSAS.

Cuernavaca, Mor.
Yautepec, Mor.
Teloloapan, Gro.
Cauatla, Mor.

18. SIERRA MADRE DE OAXACA.

Tehuacán, Pue.

19. PORTILLO ISTMICO.

Juchitán, Oax.

20. PLANICIE COSTERA ISTMO - CHIAPAS

Huixtla, Chis.
Tapachula, Chis.

21. SIERRA MADRE DE CHIAPAS.

Villa Flores, Chis.

22. VALLE CENTRAL DE CHIAPAS.

Tuxtla Gutiérrez, Chis.
Chiapa de Corzo, Chis.

23. SERRANIA NORTE DE CHIAPAS

San Cristobal Las Casas, Chis.

24. PLANICIE COSTERA SUDORIENTAL

Villahermosa, Tab.
Tenosique, Tab.

25. PLATAFORMA DE YUCATAN

Mérida, Yuc.
Hecelchakán, Camp.

En cada localidad se seleccionaron al azar aproximadamente 400 individuos aparentemente sanos, pertenecientes a diversos estratos socioeconómicos, de los siguientes grupos de edad: menores de 5 años, de 5 a 9, de 10 a 14, de 15 a 24, de 25 a 34, de 35 a 44, de 45 a 54 y de 55 o más años. El número de individuos del sexo masculino y del sexo femenino era semejante. La muestra incluyó a personas aseguradas en un 26.3% y el resto correspondió a población fuera de los sistemas de seguridad social.

En la ciudad de México se trabajó en cuatro áreas diferentes, consideradas como representativas de diversos estratos socioeconómicos y en cada una de ellas también se estudiaron a 400 individuos aproximadamente.

Para obtener la muestra así seleccionada, se trabajó fundamentalmente en Centros de Salud de la Secretaría de Salud y Asistencia, en Clínicas del Seguro Social, en domicilios par

ticulares, en escuelas y en centros laborales.

De cada individuo se obtuvo una muestra de sangre venosa en forma estéril. Inmediatamente se separó el suero y -- se guardó en congelador a -20°C . Una vez terminada la recolección en cada localidad, los especímenes fueron colocados en cajas térmicas, que permitieron la refrigeración a 4°C , para ser enviados al Banco de Sueros del Centro Médico Nacional.

De cada sujeto se obtuvo además la siguiente información:

- Lugar y fecha en que se obtuvo la muestra.
- Edad y sexo.
- Ocupación y derechohabencia.
- Residencias anteriores.
- Escolaridad.
- Inmunizaciones previas.
- Condiciones sanitarias de la habitación.
- Convivencia con animales.
- Servicios de la habitación.

Para ello se utilizó una forma que permitiera computar electrónicamente la información y formar un Banco de Datos, en el Departamento de Biomatemáticas del Instituto Mexicano del Seguro Social.

La recolección de sueros y de datos, se llevó a ca

bo durante los primeros cinco meses de 1974.

Los sueros obtenidos fueron ordenados, clasificados y almacenados en congelador a -70°C . Los datos epidemiológicos fueron transcritos a tarjetas perforadas y a discos magnéticos, -- para el análisis de la muestra estudiada y para su correlación -- con los datos de laboratorio.

A todos los sueros se les practicó la reacción de - inmunofluorescencia indirecta descrita por Goldman y modificada por Fletcher (14, 17), que se describe a continuación:

INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

EQUIPO:

Baño de agua a 56°C .

Incubadora, ajustable a 35° - 37°C .

Microscopio Zeiss con filtro excitador BG-12 y filtro de barrera - No. 50 provisto de condensador de campo oscuro de tipo cardio-
de.

Lámpara de mercurio de alta presión (200 watts).

MATERIAL:

Cubeta de tinción.

Cubreobjetos, No. 1, de 22 mm por cada lado.

Portaobjetos, con extremo esmerilado, de aproximadamente 1 mm de grosor.

Tubos de ensayo de 12 x 75 mm.

Pipetas serológicas de 1.0 ml.

Pipetas capilares.

Cámara húmeda.

Lápiz de punta diamante.

REACTIVOS:

Antígeno: Se utilizó una cepa de Toxoplasma gondii, cepa RH, que se obtuvo de ratones infectados 3 o 4 días antes por vía intraperitoneal. La cepa fue proporcionada por el Instituto -- Nacional de Enfermedades Tropicales, S.S.A.. Al exudado peritoneal (0.5-1.0 ml) se le agregaron 10 ml de solución salina formulada al 1% y se dejó en reposo por 30 minutos a temperatura -- ambiente. Se centrifugó a 500 rpm por 5 minutos para eliminar las partículas gruesas y el sobrenadante se centrifugó a 2,500 -- rpm por 5 minutos con el objeto de sedimentar los toxoplasmas -- obtenidos del exudado, los cuales fueron resuspendidos en 3 ml -- de solución salina al 0.85%. Se depositó una gota de esta suspensión en cada uno de los círculos de 1 cm de diámetro previamente marcados en portaobjetos. Al observarse con objetivo 40X -- cada campo microscópico debía contener de 300 a 400 organismos. Las laminillas se conservaron a temperatura de -20° a -70°C por varios meses.

Conjugado: La antigammaglobulina humana marcada con isotiocianato de fluoresceína, se obtuvo de fuente comercial y era de origen equino. La titulación de este conjugado se hizo en cada lote usando frotis del antígeno incubados con un suero positivo conocido, así como con solución amortiguadora de fosfatos como control de coloración inespecífica. Estas preparaciones fueron tratadas con diluciones seriadas, en incrementos de 2, del conjugado. Se consideró como punto final de la titulación a la dilución más alta que permitió obtener una fluorescencia máxima y que no produjo coloración inespecífica. Las diluciones del conjugado se hicieron con diluyente (amortiguador de fosfatos, pH 7.6, adicionado de Tween 80) mezclado con un volumen igual de una dilución 1:1,000 del colorante azul de Evans para obtener un mejor contraste.

Sueros Problema: Los sueros que no fueron analizados de inmediato se conservaron a -20°C , sin ningún conservador, hasta el día de la prueba. Los sueros se probaron en diluciones de 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, o más, si era necesario. Las diluciones se hicieron con solución amortiguadora de fosfatos, pH 7.6.

Sol. de NaCl al 0.85%

Sol. salina formolada al 1%

Sol. de formaldehído al 37%	2.97 ml
Sol. salina al 0.85%	100 ml

Sol. amortiguadora de fosfatos, pH 7.6

Solución A: $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	11.876 g
Agua destilada.....	cbp 1,000 ml
Solución B: KH_2PO_4	9.08 g
Agua destilada	cbp 1,000 ml
Mezclar 9 ml de la Solución A con 1 ml de la Solución B y - ajustar el pH a 7.6 con HCl 0.1N.	

Diluyente de conjugado: A 19 ml de solución amortiguadora de --
fosfatos, pH 7.6, agregar 1 ml de Tween 80.

Solución de Evans 1:1,000 (colorante de contraste).

Sol. de azul de Evans al 0.5% en PBS, pH 7.6	200 ml
Agua destilada.....	cbp 1,000 ml

Líquido de montaje, pH 8.5 (glicerina amortiguada).

Sol. salina amortiguada con fosfatos (PBS), pH 8.5	
Solución A: K_2HPO_4	11.68 g
Sol. de NaCl al 0.85%	cbp 1,000 ml
Solución B: KH_2PO_4	9.08 g
Sol. de NaCl al 0.85%.....	cbp 1,000 ml
Mezclar 100 ml de la Solución A con 1 ml de la Solución B y ajustar el pH a 8.5 con HCl 0.1 N.	
PBS, pH 8.5.....	1 ml
glicerina neutra	9 ml

TECNICA DE INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA:

- a). Inactivar los sueros a 56°C durante 30 minutos y si por algún motivo no se puede realizar la prueba en ese momento, hay necesidad de calentar los sueros antes de la prueba por 10 minutos.
- b). Hacer diluciones de los testigos positivo y negativo, así como de los problemas, 1:8 con solución amortiguadora de fosfatos, pH 7.6.
- c). Mediante capilares colocar en cada círculo marcado en el portaobjetos y que contiene los microorganismos ya fijados, los testigos positivo, negativo y los problemas diluidos.
- d). Colocar las preparaciones en cámara húmeda.
- e). Incubar durante 30 minutos en estufa a 37°C.
- f). Eliminar los sueros escurriendo en gasa o papel filtro.
- g). Lavar las láminas con solución amortiguadora de fosfatos colocándolas en la cubeta de tinción y dejarlas durante 10 minutos con agitación suave.
- h). Escurrir la solución amortiguadora de fosfatos de la cubeta.
- i). Enjuagar las preparaciones dentro de la cubeta, mediante un chorro de agua delgado y continuo por 3 minutos.
- j). Escurrir el agua y secar las láminas al aire.
- k). Diluir el conjugado a su título con diluyente.

- l). Con un capilar depositar una gota de conjugado en cada círculo.
- m). Incubar en cámara húmeda durante 30 minutos en estufa a 37°C.
- n). Escurrir el conjugado en gasa o papel filtro.
- o). Lavar las preparaciones con solución amortiguadora de fosfatos colocándolas en la cubeta de tinción durante 10 minutos con agitación suave.
- p). Enjuagar las láminas con agua corriente, al chorro delgado y continuo por 3 minutos.
- q). Secar las preparaciones al aire.
- r). Colocar una gota pequeña de glicerina amortiguada en cada círculo, colocar un cubreobjetos y dejar la preparación en reposo durante 15 minutos a temperatura ambiente.
- s). Examinar las preparaciones al microscopio con luz ultravioleta.

INTERPRETACION DE LA TECNICA:

La reacción se considera positiva cuando el 50% o más de los toxoplasmas presentan un nivel de fluorescencia suficiente para delinear completamente la pared celular. Si éste no es el caso, aun en presencia de fluorescencia de las estructuras internas, la reacción se considera negativa. En la prueba cuan-

titativa, la máxima dilución del suero que muestra todavía fluorescencia definida, es la que se considera como el título de anticuerpos presente.

CAPITULO IV
R E S U L T A D O S

Se estudiaron 19,663 sueros investigando la incidencia de anticuerpos frente a Toxoplasma gondii en población abierta en la República Mexicana, como se muestra en el cuadro no. 1. En él se señala el número total de personas estudiadas en cada población investigada, el número de sueros que dieron resultados positivos a la reacción de inmunofluorescencia indirecta y el porcentaje que representan.

Se hicieron diluciones de los sueros partiendo de -- la dilución 1:8, hasta llegar a la dilución 1:1,024, en el cuadro No. 2 se presentan los sueros positivos expresando el título y el porcentaje. En él se observa que un total de 5,154 sueros tuvieron anticuerpos, lo cual representa un 26.21% de todos los sueros examinados; se puede ver que de los sueros positivos, el 84% tuvo títulos entre 1:8 y 1:32 y el 16% títulos superiores a esta dilución.

De las 51 poblaciones estudiadas en toda la República, la frecuencia de positividad se desplazó desde 2.35% en la Ciudad de La Paz, B.C. Sur hasta 65.53% en la Ciudad de San Blas, Nayarit, como se ve el cuadro No. 3. El Distrito Federal presenta un porcentaje promedio inferior al del país.

En el cuadro No. 4 se presenta la distribución - -

de frecuencias por poblaciones, solamente 3 poblaciones estuvieron por debajo de 10% de sueros con anticuerpos y una población por arriba de 50%.

La distribución de sueros con anticuerpos por áreas geoeconómicas del país, se encuentra en la figura No. 1. En ella se indica que en las áreas I y III, Noroeste y Noreste respectivamente, se obtuvieron frecuencias promedio inferiores a 20%. En el área V o sea la Centro Occidente y en el área VII la del Golfo de México se encontraron frecuencias promedio superiores a 30%, en tanto que en el resto de las áreas se tuvieron porcentajes entre el 20 y 30%.

La proporción de positividad de las regiones geomórficas que son áreas mucho más pequeñas que las geoeconómicas, mostró una distribución que formó dos bandas con frecuencias superiores a 30% constituidas por la Sierra Madre Occidental, la Planicie Costera Noroeste-Sur y la Planicie Costera del Pacífico en el Océano Pacífico y por la Planicie Costera del Golfo y la Planicie Costera Sudoriental en el Golfo de México, las bandas se unen en el sur de la República por el Valle Central de Chiapas y la Serranía Norte de Chiapas. La distribución en general se representa en la figura No. 2.

La región geomórfica con la más baja proporción-

de positividad fue la Vertiente Oriental Bajacaliforniana, en donde se encuentra la población de La Paz.

La distribución porcentual de los sueros con anticuerpos en relación a la edad de los donadores, se muestra en el cuadro No. 5. Los datos de este cuadro se representan gráficamente en la gráfica No. 1, donde se observa que el punto máximo se encuentra entre los 10 y los 14 años, después hay una meseta entre los 15 y los 54 años y a partir de esta edad se registra un descenso de positividad.

Tomando en cuenta el sexo, la frecuencia relativa entre uno y otro sexo es extraordinariamente semejante, lo cual puede observarse en el cuadro No. 6.

El gato ha sido señalado como uno de los factores de mayor riesgo en la adquisición de la infección por T. gondii en el área doméstica, debido a esto se consideró importante investigar la frecuencia de individuos con anticuerpos que conviven con gatos en relación con aquéllos que no lo hacen. Los resultados pueden observarse en el cuadro No. 7, analizándolo encontramos que la diferencia fue muy pequeña en favor de los que conviven con estos animales, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa.

En el cuadro No. 8 se presentan los resultados -- obtenidos con respecto a las condiciones sanitarias de la habita-

ción, donde se puede ver que no hubo diferencia estadística entre los grupos pre-establecidos, a pesar de que las condiciones sanitarias de la habitación han sido tomadas por algunos investigadores como un indicador de las condiciones socio-económicas y un factor determinante para una mayor o menor frecuencia de infección.



CUADRO 1

INFECCION HUMANA POR TOXOPLASMA GONDII EN LA REPUBLICA MEXICANA

ENTIDAD Y LOCALIDAD	PERSONAS ESTUDIADAS	SUEROS POSITIVOS	POR CIENTO DE POSITIVOS
BAJA CALIFORNIA:			
Comondú	389	64	16.45
El Sauzal	357	44	12.32
La Paz	383	9	2.35
Tecate	376	109	28.99
Tijuana	376	92	24.47
San José del Cabo	395	77	19.49
CAMPECHE:			
Hecelchakán	384	93	24.22
CHIAPAS:			
Chiapa de Corzo	306	123	40.20
Huixtla	396	132	33.33
San Cristobal Las C.	357	136	38.10
Tapachula	378	48	12.70
Tuxtla Gutiérrez	369	132	35.77
Villa Flores	347	53	15.27
CHIHUAHUA:			
Aldama	388	121	31.19
Chihuahua	384	104	27.08
DURANGO:			
Durango	402	143	35.57
Santiago Papasquiaro	381	95	24.93
GUERRERO:			
Acapulco	432	162	37.50
Atoyac	328	70	21.34
Chilapa	393	65	16.54
Teloloapan	387	91	23.51

Continuación

ENTIDAD Y LOCALIDAD	PERSONAS ESTUDIADAS	SUEROS POSITIVOS	POR CIENTO DE POSITIVOS
ESTADO DE MEXICO			
Lerma	406	107	26.35
CIUDAD DE MEXICO			
Netzahualcóyotl	394	38	9.64
Tepito	443	98	22.12
Tlatelolco	406	117	28.82
San Angel	339	108	31.86
JALISCO:			
Jalostotitlán	402	155	38.56
MICHOACAN:			
Angangueo	373	42	11.26
Morelia	378	96	25.40
MORELOS:			
Cuautla	383	86	22.45
Cuernavaca	416	168	40.38
Yautepec	425	91	21.41
NAYARIT:			
San Blas	409	268	65.53
NUEVO LEON:			
Allende	356	62	17.42
OAXACA:			
Oaxaca	388	151	38.92
Juchitán	399	102	25.56
PUEBLA:			
Tehuacán	440	113	25.68

Continuación

ENTIDAD Y LOCALIDAD	PERSONAS ESTUDIADAS	SUEROS POSITIVOS	POR CIENTO DE POSITIVOS
QUERETARO:			
Corregidora	402	155	38.56
SINALOA:			
Culiacán	412	128	31.07
Escuinapa	399	80	20.05
SONORA:			
Hermosillo	337	22	6.53
Magdalena	400	110	27.50
TAMAULIPAS:			
San Fernando	383	44	11.49
Tampico Madero	380	66	17.37
Tula	398	73	18.34
TABASCO:			
Tenosique	339	82	24.19
Villahermosa	383	142	37.08
VERACRUZ:			
Santiago Tuxtla	389	90	23.14
Veracruz	385	158	41.04
YUCATAN:			
Mérida	391	78	19.95
ZACATECAS:			
Valparaíso	400	161	40.25
TOTAL	19,663	5,154	26.21

CUADRO 2

FRECUENCIA DE LOS TITULOS DE ANTICUERPOS CONTRA - -
T. GONDII

NUMERO DE SUEROS		19,663
<u>CON ANTICUERPOS:*</u>		
DILUCION	NO. SUEROS	%
1:8	2,671	13.58
1:16	916	4.66
1:32	735	3.74
1:64	501	2.55
1:128	142	0.72
1:256	112	0.57
1:512	52	0.26
1:1,024	25	0.13
TOTAL 5,154		26.21

*Por inmunofluorescencia indirecta

CUADRO 3

FRECUENCIA DE INDIVIDUOS CON ANTICUERPOS CONTRA - - -

T. GONDII

NUMERO DE SUEROS	19,663	
<u>CON ANTICUERPOS:*</u>		
	No. SUEROS	%
POBLACION CON MENOS INDIVIDUOS:		
LA PÁZ, B.C. SUR	9	2.35
POBLACION CON MAS INDIVIDUOS:		
SAN BLAS, NAYARIT	268	65.53
<hr/>		
DISTRITO FEDERAL	361	22.82
TODAS LAS POBLACIONES	5,154	26.21

* Por inmunofluorescencia indirecta

CUADRO 4

FRECUENCIA DE INDIVIDUOS CON ANTICUERPOS CONTRA - - -

T. GONDII

ANALISIS POBLACIONAL

NUMERO DE SUEROS	19,663	
<u>CON ANTICUERPOS: *</u>	No.	%
POBLACIONES CON MENOS DEL 10%	3	5.88
POBLACIONES ENTRE 10 y 20%	12	23.53
POBLACIONES ENTRE 20 Y 30%	19	37.25
POBLACIONES ENTRE 30 Y 40%	12	23.53
POBLACIONES ENTRE 40 Y 50%	4	7.84
POBLACIONES CON MAS DEL 50%	<u>1</u>	<u>1.96</u>
TOTAL	51	99.99

* Por inmunofluorescencia indirecta

FIGURA No.1
FRECUENCIA DE INDIVIDUOS CON ANTICUERPOS POR ZONAS GEOECONOMICAS

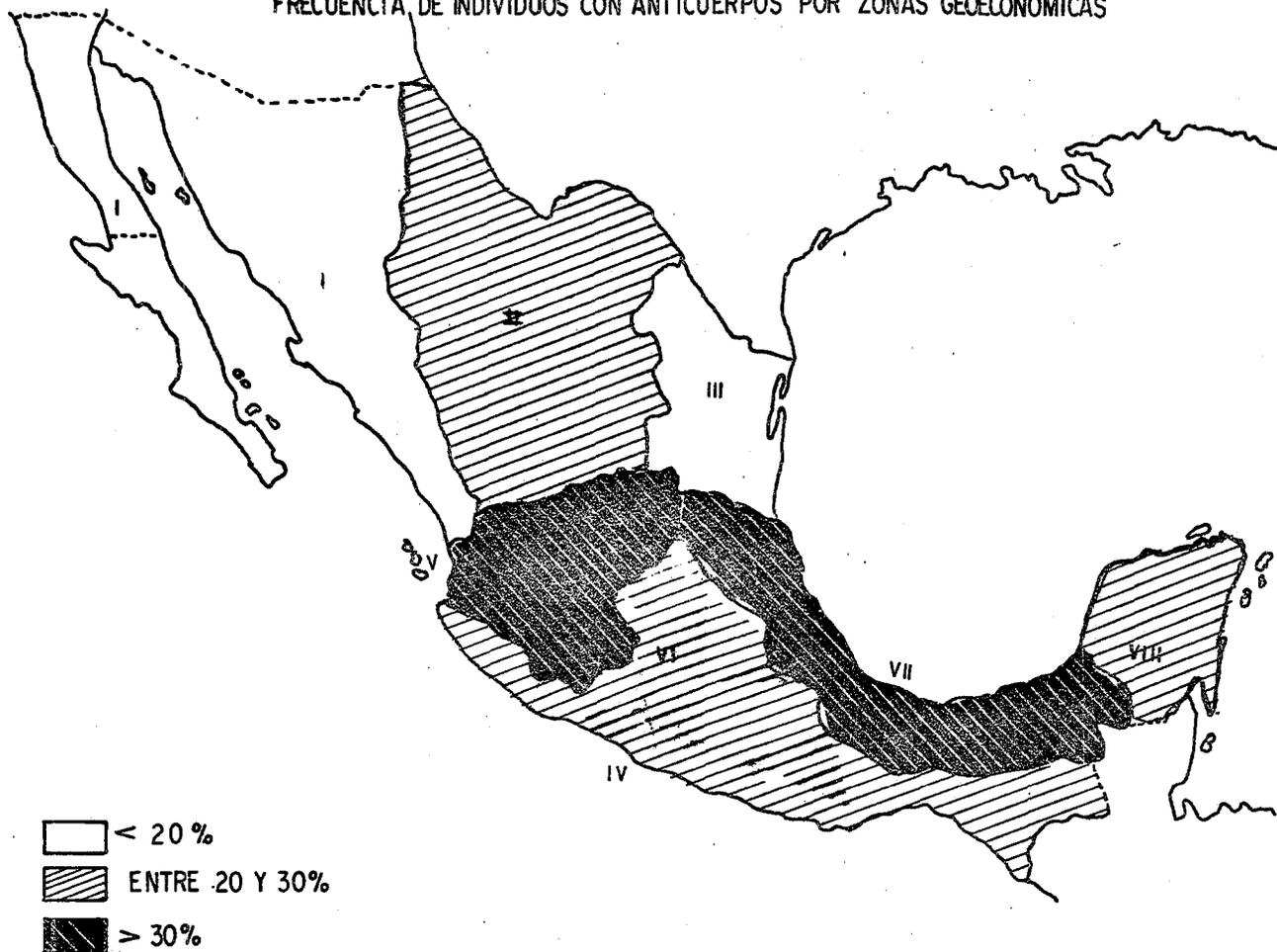
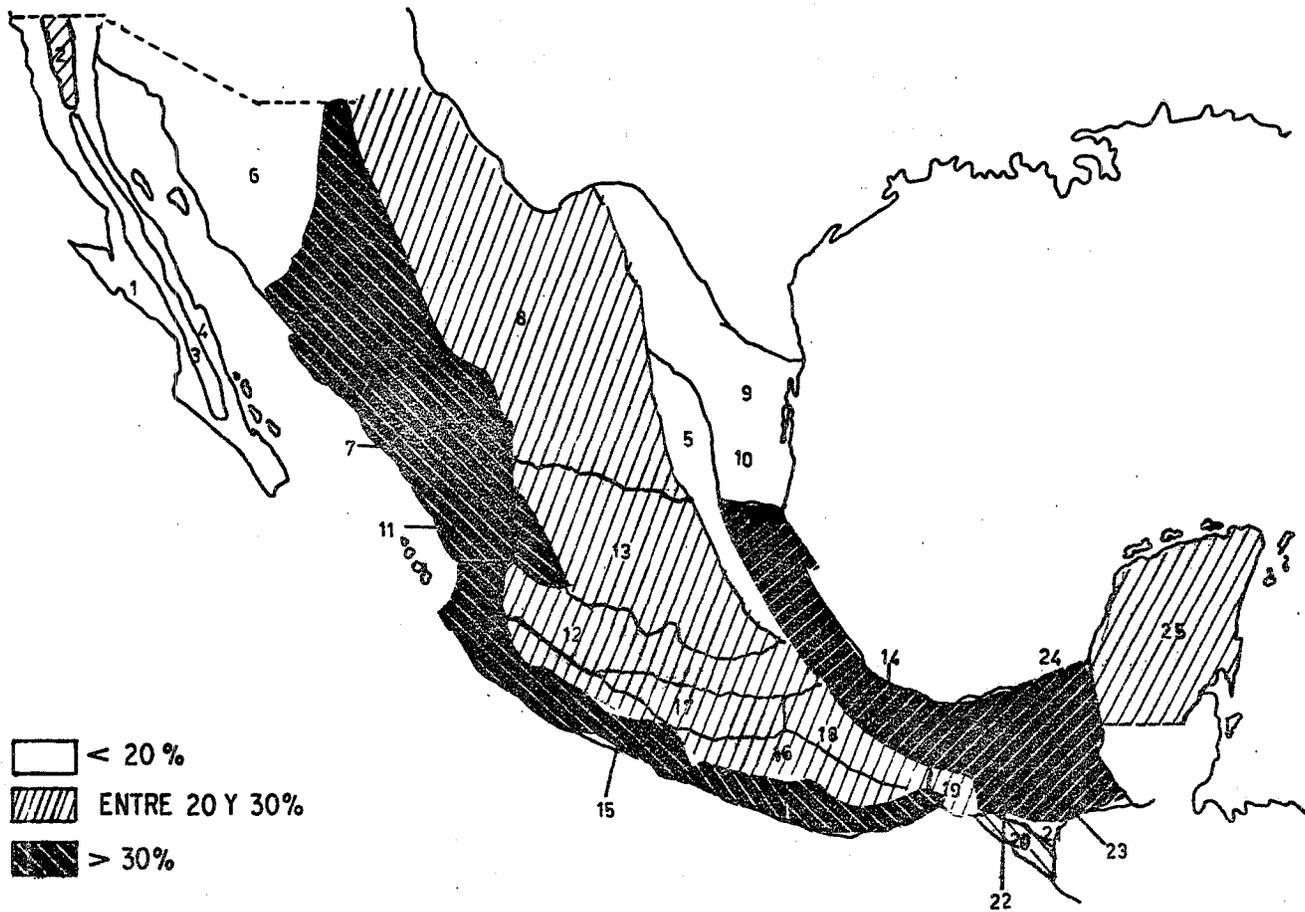


FIGURA No. 2
FRECUENCIA DE INDIVIDUOS CON ANTICUERPOS POR REGIONES GEOMORFICAS



CUADRO 5

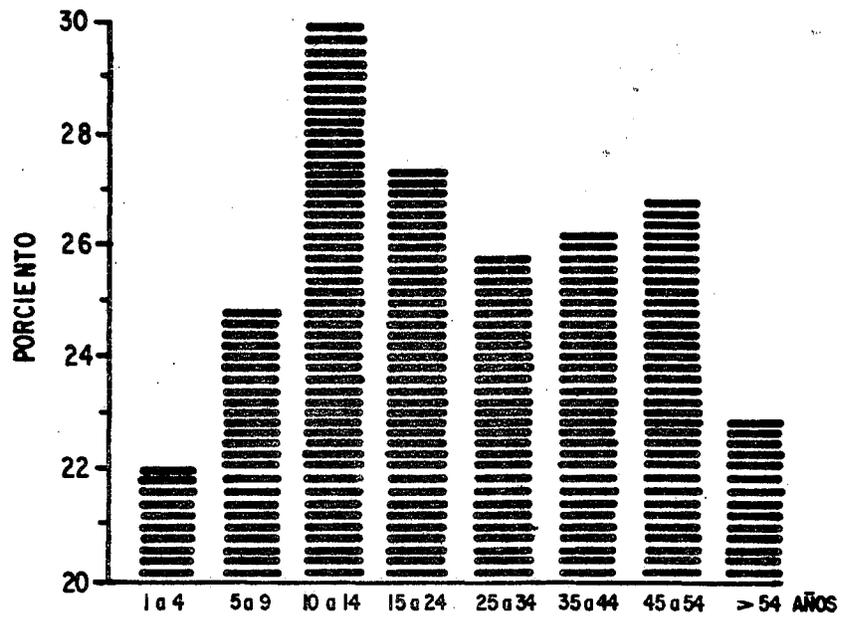
FRECUENCIA DE INDIVIDUOS CON ANTICUERPOS CONTRA - - -

T. GONDII SEGUN EDAD

NUMERO DE SUEROS	19,663
<u>CON ANTICUERPOS:</u> *	
EDAD	%
1 a 4 años	22.08
5 a 9 años	24.88
10 a 14 años	29.92
15 a 24 años	27.36
25 a 34 años	25.76
35 a 44 años	26.24
45 a 54 años	26.86
> 54 años	22.94
TODAS LAS EDADES	<u>26.21</u>

* Por inmunofluorescencia indirecta

GRAFICA No. 1



CUADRO 6

FRECUENCIA DE INDIVIDUOS CON ANTICUERPOS CONTRA - - - -

T. GONDII SEGUN SEXO

NUMERO DE SUEROS		19,663	
		<u>CON ANTICUERPOS: *</u>	
SEXO:	No. SUEROS	No. SUEROS	%
FEMENINO	10,325	2,709	26.24
MASCULINO	<u>9,338</u>	<u>2,445</u>	<u>26.18</u>
TOTAL	19,663	5,154	26.21

* Por inmunofluorescencia indirecta.

CUADRO 7

FRECUENCIA DE INDIVIDUOS CON ANTICUERPOS CONTRA - - -

T. GONDII SEGUN CONVIVENCIA CON GATOS

NUMERO DE SUEROS		19,663
	NO CONVIVEN CON GATOS	CONVIVENCIA CON GATOS
No. SUEROS	14,679	4,984
<u>CON ANTICUERPOS:*</u>	%	%
DILUCION		
1:8	13.67	13.30
1:16	4.69	4.57
1:32	3.56	4.27
1:64	2.45	2.82
1:128	0.76	0.60
1:256	0.55	0.62
1:512	0.28	0.22
1:1,024	0.13	0.12
TOTAL	26.09	26.52

* Por inmunofluorescencia indirecta

CUADRO 8

FRECUENCIA DE INDIVIDUOS CON ANTICUERPOS CONTRA - - -

T. GONDII SEGUN CONDICIONES SANITARIAS DE LA

HABITACION

NUMERO DE SUEROS		19,663	
CONDICIONES SANITARIAS DE			
LA HABITACION:	No. SUEROS	CON ANTICUERPOS *	
		No. SUEROS	%
BUENAS	6,983	1,797	25.73
REGULARES	7,782	2,010	25.83
MALAS	4,898	1,347	27.50
	-----	-----	-----
TOTAL	19,663	5,154	26.21

* Por inmunofluorescencia indirecta.

CAPITULO V

DISCUSION

En el presente trabajo, el porcentaje de sueros con anticuerpos frente a T. gondii en la República Mexicana fue de -- 26.21%, lo que revela un índice alto de infección por toxoplasma que causa un problema epidemiológico, no obstante que esta cifra no es tan elevada como la reportada en otros países, 91% en las costas de Guatemala, 84% en las embarazadas de la Ciudad de -- París y 70% en Costa Rica (9, 41).

Los datos mostrados en el cuadro No. 2 nos señalan que de los sueros positivos, el 84% tuvo títulos entre 1:8 y 1:32 y el 16% títulos superiores a esta dilución, lo cual podría indicar infección activa si consideramos a la dilución 1:64 como el umbral de anticuerpos presentes cuando hay infección activa.

Dentro de las 51 poblaciones estudiadas, el Distrito Federal mostró una frecuencia promedio inferior a la del país, no obstante, esta frecuencia no fue uniforme ya que en Netzahualcó--yotl fue de 9.64%, en Tepito 22.12% en Tlatelolco. 28.82% y en San Angel de 31.86%, lo que confirma lo encontrado por varios -- investigadores de que no solamente hay variaciones de país a país, sino que hay variaciones considerables dentro de un área comparativamente pequeña. Esto puede estar condicionado por factores -- ambientales y por hábitos alimenticios (2, 9).

Ha sido señalada por varios autores, la marcada -- incidencia de la toxoplasmosis en regiones húmedas y calientes, - lo que apoya lo encontrado por nosotros en relación a las regio-- nes geomórficas (12, 29).

En el cuadro No. 5 se muestra la positividad de los sueros en relación a la edad de los donadores. Los resultados en contrados son muy semejantes a los descritos por Stagno y Thierman (40) en un país con condiciones socio-económicas semejantes a las nuestras.

En relación al sexo, el hecho de que no se encontró diferencia significativa en la positividad entre uno y otro sexo indica que la toxoplasmosis es un fenómeno independiente de esta -- condición.

A pesar de que el gato es el hospedador definitivo del parásito y de que esto pudiera determinar una incidencia mayor de anticuerpos en los individuos que conviven con ellos, en este trabajo no se encontró diferencia en la frecuencia de anti- - cuerpos entre las personas que conviven con gatos y las que no - lo hacen. Otros investigadores han obtenido resultados semejan-- tes, como Fisher y Reid y Stagno y Thierman (23, 40), sin em-- bargo estos últimos atribuyeron su resultado a lo pequeño de la - muestra estudiada.

Si bien es evidente que los gatos son fundamentales para la prevalencia de la infección, los resultados aquí presentados podrían ser indicativos de que el riesgo de infección no es directo hacia el individuo que convive con ellos sino hacia la comunidad, ya que el gato no es un animal en cautiverio.

En lo que se refiere a condiciones sanitarias de la habitación, analizando el cuadro No. 8 podemos observar que no hubo diferencia estadística entre los grupos pre-establecidos, por lo que las condiciones sanitarias de la habitación que se consideran malas, no son un factor determinante para una mayor frecuencia de positividad; este resultado encuentra apoyo en reportes que indican altas frecuencias en países con condiciones socio-económicas elevadas y por otro lado C.P. Beattie, en una revisión, también lo confirma (1).

CONCLUSIONES

1. En el año de 1974 se encontró una frecuencia porcentual del 26.21% de individuos con anticuerpos antitoxoplasma.
2. De los individuos con anticuerpos, el 84% tuvo títulos entre 1:8 y 1:32, y el 16% títulos superiores a esta dilución.
3. Se encontró que hay variaciones considerables en la proporción de infección de lugar a lugar. La toxoplasmosis se presentó más en regiones húmedas y calientes.
4. La frecuencia de positividad fue mayor en las edades comprendidas entre los 10 y 14 años.
5. No se encontró ninguna relación entre la frecuencia de la infección y el sexo.
6. No se demostró ninguna relación entre la convivencia con gatos y la incidencia de la infección.
7. No se encontró ninguna relación entre la frecuencia de la toxoplasmosis y las condiciones sanitarias de la habitación.
8. La información recopilada en este estudio permitirá diseñar mejores programas de control y prevención de la enfermedad.

RESUMEN

Se estudiaron 19,663 sueros investigando la incidencia de anticuerpos frente a Toxoplasma gondii en población abierta en la República Mexicana por el método de inmunofluorescencia -- indirecta, habiendo realizado la técnica en forma cuantitativa. Se reporta la frecuencia porcentual encontrada (26.21%), señalándose además, el porcentaje de sueros con anticuerpos en relación al -- título.

Los resultados obtenidos, se analizaron en relación a factores epidemiológicos tales como áreas geográficas, edad y sexo de los donadores, condiciones sanitarias de la habitación y -- convivencia con gatos, habiéndose encontrado una mayor frecuencia de la infección en regiones húmedas y calientes; también se encontró una mayor incidencia en las edades comprendidas entre los 10 y 14 años. Con respecto a los demás factores epidemioló-- gicos no se encontró ninguna relación entre éstos y la frecuencia de la toxoplasmosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Beattie, C.P. 1957. Clinical and epidemiological aspects of toxoplasmosis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 51:96.
2. Beattie, C.P. 1960. Epidemiology of toxoplasmosis. *Proc. R. Soc. Med.* 53: 108
3. Biagi, F.F. 1951. Cutirreacciones con toxoplasmina en Tampico. *Rev. Med. Hosp. Gen. México.* 14: 191.
4. Biagi, F.F. 1953. Intradermorreacciones con tuberculina - y toxoplasmina en Escárcega, Campeche. Transmisión de la toxoplasmosis. *Med. Rev. Mexicana.* 33:268.
5. Boughton, C.R. 1970. Toxoplasmosis. *Med. J. Aust.* 2:418.
6. Burrows, W. 1969. Tratado de Microbiología. Editorial Interamericana, México. 19 Edición.
7. Calderón, J.E. 1976. Conceptos Clínicos de Infectología. - Editorial Mendez Cervantes. México. 3a. edición.
8. Caruana, L.B. 1974. Toxoplasmosis: A Review. *Am. J. Med. Technol.* 40:101.
9. Desmonts. G. y J. Couvreur. 1975. Toxoplasmosis: Epidemiologic and Serologic Aspects of Perinatal Infection. *Prog. Clin. Biol. Res.* 3:115.
10. Desmonts. G. y J. Couvreur. 1974. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *New. Eng. J. Med.* 290:1110.
11. Desmonts. G. y J. Couvreur. 1974. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull. N.Y. Acad. - Med.* 50:146.
12. Duggan, J. M. y T. J. Woolard. 1969. Toxoplasmosis. Report of a series, with a note on a possible aetiological factor. *Med. J. Aust.* 2:331.
13. Ferguson, D. J. P., W. M. Hutchison, J. F. Dunachie y -- J. C. Siim. 1974. Ultrastructural study of early stages of asexual multiplication and microgametogony of Toxoplasma -

- gondii in the small intestine of the cat. Acta Path. Microbiol. Scand. 82:167
14. Fletcher, S. 1965. Indirect fluorescent antibody technique -- in the serology of Toxoplasma gondii. J. Clin. Path. 18:193
 15. Frenkel, J.K., J. P. Dubey y M. L. Miller. 1970 Toxoplasma gondii in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts. Science, N. Y. 167:893.
 16. Frenkel, J. K. y J. P. Dubey. 1972. Toxoplasmosis and -- Its Prevention in Cats and Man. J. Infects. Dis. 126:664.
 17. Goldman, M. 1957. Staining Toxoplasma gondii with fluorescein-labelled antibody. I. The Reaction in Smears of Peritoneal Exudate. J. Exp. Med. 105:549.
 18. Henry, L. y J. K. A. Beverley. 1972. Acquired toxoplasmosis and its laboratory diagnosis. J. Clin. Path. 25:550.
 19. Jacobs, L. 1973. New Knowledge of Toxoplasma and Toxoplasmosis. Adv. Parasitol. 11:631.
 20. Jiménez, C. R., C. Molina Pasquel y R. Lisker. 1973. Estudios cromosómicos en pacientes con títulos séricos positivos contra Toxoplasma gondii. Rev. Invest. Clin. - - - 25:345.
 21. Jones, T. C., S. Yeh y J. G. Hirsch, 1972. The interaction between Toxoplasma gondii and mammalian cells. I. -- Mechanism of Entry and Intracellular Fate of the Parasite. J. Exp. Med. 136:1157.
 22. Jones, T. C. y J. G. Hirsch. 1972. The interaction between Toxoplasma gondii and mamalian cells. II. The Absence of Lysosomal Fusion with Phagocytic Vacuoles Containing Living Parasites. J. Wxp. Med. 136:1173.
 23. Leading Articles. 1973. More about toxoplasmosis. Med. J. Aust. 1:1261.
 24. Lund. E., H. A. Hansson, E. Lycke y P. Sourander. 1966 Enzymatic activities of Toxoplasma gondii. Acta Path. Microbiol. Scand. 68:59.

25. Molina, P. C., C. Ontiveros y R. M. Uribe. 1971. Investigación de anticuerpos contra el Toxoplasma gondii, por medio de la inmunofluorescencia, en mujeres con embarazos anormales. Rev. Invest. Salud Pub. 31:27.
26. Molina, P. C., C. Ontiveros y P. Meza. 1972. Investigación de toxoplasmosis en un grupo de mujeres con hijos normales. Rev. Invest. Salud Pub. 32:63
27. Nairn, R. C. 1976. Fluorescent protein tracing. Ed. Churchill Livingstone. 4a. edición.
28. Palomino, D.F., R. Soto y L. Villegas. 1950. Un caso de toxoplasmosis. Bol. Med. Hosp. Infantil. México. 1:29.
29. Quintal, A.R. y R. Navarrete. 1975. Encuesta serológica en una población del agro henequenero yucateco. Sal. Públ. Méx. 17:365.
30. Remington. J. S., M. M. Bloomfield, E. Russel y W. S. -- Robinson. 1970. The RNA of Toxoplasma gondii. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133:623.
31. Remington. J. S. y J. O. Klein. 1976. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. W. B. Saunders Company U.S.A. 23.
32. Resano, P. F., S. Stawchansky y V. Zúñiga. 1971. La reacción de inmunofluorescencia en el diagnóstico de la toxoplasmosis. Rev. Mex. Patol. Clín. 23:21.
33. Riemann, P. P., Meyer, J. H. Theis, G. Kelso y D. E. -- Behymer. 1975. Toxoplasmosis in an infant fed unpasteurized goat milk. J. Pediat. 87:573.
34. Roch, E. y G. Varela. 1966. Diversos aspectos de la investigación sobre toxoplasmosis en México. Resultados obtenidos en 29,883 reacciones de Sabin y Feldman efectuadas en 1953 a 1965. Rev. Invest. Salud Públ. (Méx.). 26:31
35. Roch, E. 1971. Compendio de Toxoplasmosis. Editorial = -- Patria. México. la edición.
36. Rose, N. R. y H. Friedman. 1976. Manual of Clinical Immunology. Ed. American Society for Microbiology. Washington D. C. U.S.A. 36.

37. Roth, J. A., S. E. Siegel, A.S. Levine y C. W. Berard. - 1971. Fatal Recurrent Toxoplasmosis in a Patient Initially Infected via a Leukocyte Transfusion. Am. J. Clin. Path. -- 56:601.
38. Saari, M. y S. Raisanen. 1974. Transmission of acute toxoplasma infection. The survival of trophozoites in human -- tears, saliva, and urine and in cow's milk. Acta Ophthalmol. 52:847.
39. Silverman, B. y G. Varela. 1960. Trastornos mentales y toxoplasmosis. Libro de Homenaje al Dr. Eduardo Caballero. Imprenta Politécnica. México 37-47.
40. Stagno, S. y E. Thiermann. 1973. Acquisition of toxoplasma infection by children in a developing country. Bull W. H. O. 49:627.
41. Varela, G., E. Roch y J. Zavala. 1961. Estudios sobre toxoplasmosis en México. Salud Públ. Méx. 3:451.
42. Varela, G., A. Martínez y A. Treviño. 1953. Toxoplasmo-- sis en la República Mexicana. Rev. Inst. Salub. y Enf. Trop. (Méx.) 13:217.
43. Varela, G., A. Vázquez y J. Torroella. 1956. Probable -- existencia de la dietilamida del ácido d-lisérgico en la infección por Toxoplasma gondii. Rev. Inst. Salub. y Enf. Trop. 16:29.
44. Varela, G., L. Palencia y A. Vázquez. 1957. Utilización del pez Lebistes reticulatus (guppy) en el diagnóstico de -- la toxoplasmosis. Rev. Inst. Salub. y Enf. Trop. 17:75.
45. Wallace, G. D. 1971. Experimental transmission of Toxoplasma gondii by filth-flies. Am. J. Trop. Med. Hyg. 20:411
46. Wallace, G. D. 1972. Experimental transmission of Toxoplasma gondii by cockroaches. J. Infect. Dis. 126:545.
47. Work, K. y W. M. Hutchison. 1969 a. A new cystic form of Toxoplasma gondii. Acta Path. Microbiol. Scand. 75:191
48. Work, K. y W. M. Hutchison. 1969 b. The new cyst of Toxoplasma gondii. Acta Path. Microbiol. Scand. 75:414.