

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO L

31 DE AGOSTO DE 1953

NUMERO 4

## REVISIONES DE CONJUNTO

### TOXOPLASMOSIS HUMANA

J. M. ALÉS REINLEIN y M. RÍOS MOZO.

Instituto de Investigaciones Médicas. Director: Profesor  
C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Llama la atención en estos últimos años el gran número de trabajos aparecidos en la literatura sobre esta nueva enfermedad, desconocida en patología humana hasta el año 1939, aunque el agente productor de la misma, el *Toxoplasma gondii*, estaba descrito desde el año 1909.

La enfermedad era anteriormente conocida en el reino animal. NICOLLE y MANCEAUX<sup>1</sup> por un lado, y SPLENDORE<sup>2</sup> por otro (1908-1909), describieron una nueva especie de protozoo que denominaron *Toxoplasma*, hallado por los primeros en Túnez en el *Ctenodactylus gondi*, pequeño roedor empleado como animal de laboratorio en el Instituto Pasteur, y por el segundo en conejos del Brasil (*Toxoplasma cuniculi*).

Desde entonces hasta la fecha se han ido describiendo especies en distintos animales: perro, topo, paloma, pájaros (ruiseñor), rata, ardilla, cobaya, iguana, hurón, etc., hasta más de 20 especies<sup>3</sup>.

Los primeros casos en el ser humano que parecen corresponder a esta enfermedad fueron los descritos por JANKÚ en Checoslovaquia, donde encontró en niños hidrocefálicos, y con lesiones inflamatorias de los ojos, parásitos semejantes a los toxoplasmas. Igualmente TORRES, en Río de Janeiro, los halló en la autopsia de un niño muerto al nacer.

En 1937, WOLF y COWEN<sup>4</sup> describieron el caso de un niño muerto de encefalomiелitis, en el que encontraron múltiples focos cerebrales en forma de granulomas diseminados, y en ellos

un parásito que denominaron *Encephalitozoon cuniculi* y describieron el caso como de "Encefalomiелitis granulomatosa debido a *Encephalitozoon*, nueva especie protozoaria en el hombre". Posteriormente SABIN, gran conocedor de la toxoplasmosis animal, identificó estos parásitos como verdaderos toxoplasmas<sup>5</sup>.

Un año después estos mismos autores, con PAIGE<sup>6</sup>, publicaron otro nuevo caso, logrando el aislamiento del parásito por inoculación de extractos de cerebro a los animales de laboratorio.

En 1940, PINKERTON y WEIMAN<sup>7</sup>, y un año después este primer autor con HENDERSON<sup>8</sup>, describieron los primeros casos en el adulto, adoptando el cuadro de una enfermedad febril exantemática muy semejante a la fiebre de las Montañas Rocosas, y que frecuentemente se acompaña de neumonitis.

A partir de entonces empiezan a aparecer trabajos en todos los países del mundo dando cuenta de nuevos casos que harían enojosa su enumeración, hallándose cronológicamente recogidos en la magnífica revisión de este problema hecha por NÁJERA<sup>10</sup>.

**Etiología.**—La familia *Toxoplasma* y la especie fué establecida por NICOLLE y MANCEAUX<sup>1</sup> al describir el microorganismo encontrado en el *Ctenodactylus gondi* y que denominaron *Toxoplasma gondii*. En esta familia se han ido incluyendo los parásitos hallados en los distintos animales (mamíferos y aves).

El parásito adopta generalmente una forma semilunar o de arco (toxón- arco), midiendo aproximadamente de 4 a 6 micras de longitud por 2 a 3 micras de ancho. En preparaciones teñidas por el método de Giemsa se puede observar un protoplasma teñido en azul y un núcleo que se tiñe en rojo.

Su reproducción es por división longitudinal, aunque hay autores que admiten la esporogonia. Su posición no está perfectamente definida en el momento actual, hasta se duda de que sea un verdadero protozoo, incluyéndolo algunos autores<sup>10</sup> en la especie "protozoa incerta sedis".

Este género vive parásito en el interior de las células endoteliales, leucocitos y células de los tejidos del huésped, pudiendo observarse en estado libre en los exudados. En los tejidos y en determinadas condiciones (toxoplasmosis crónicas) puede adoptar el parásito una morfología distinta, el llamado pseudoquistes, de forma redondeada y al parecer rodeado de una membrana en cuyo interior se encuentran los parásitos aglomerados, a veces bien conservados y otras veces degenerados. Quizá ésta represente una forma de resistencia del parásito frente a la acción de los anticuerpos.

Hay autores que siguen el criterio de considerar los distintos toxoplasmas aislados de los animales como especies distintas; pero hoy día, aunque todavía no está resuelto el problema, se tiende a considerar que todos los toxoplasmas pertenecen a la misma especie, ya que no se pueden establecer diferencias entre ellos ni morfológicas ni serológicas, no existiendo más que diferencias de adaptación a los distintos animales.

Los toxoplasmas no se pueden desarrollar fuera de un organismo animal, es decir, no se pueden cultivar en medios habituales y sí solamente en cultivos de tejidos en frascos de Carrel, conteniendo suero de rata y extractos embrionarios de corazón del mismo animal. Los toxoplasmas proliferan activamente en los macrófagos y células musculares<sup>11</sup>.

También se puede cultivar en la membrana corioalantoidea de embriones de aves<sup>12</sup> y<sup>13</sup>, medio que habitualmente se emplea para la obtención de toxoplasmas en la preparación de determinados antígenos.

Pero generalmente las razas de toxoplasmas hay que mantenerlas sobre animales vivos, y muy especialmente sobre ratones por inoculación intracerebral o intraperitoneal, teniendo que dar pases cada tres o cuatro días. Para evitar este dispendio de animales, COVALEDA y SOLER DURALL<sup>14</sup> han descrito un procedimiento de conservación, demostrando que el exudado peritoneal del ratón mantiene su virulencia por espacio de aproximadamente un mes conservado en capilares de cristal herméticamente cerrados y a 4° C.

Los toxoplasmas gondii y todos los demás descritos son patógenos para el ratón, cobaya, conejo, espermófilo, perro, gato, mono, ardilla, gallina, paloma, etc.

**Epidemiología.** — La toxoplasmosis humana se halla extendida por todo el mundo. Han sido descritos casos en los siguientes países: Ale-

mania, Checoslovaquia, España, Francia, Inglaterra, Italia, Noruega, Países Bajos, Brasil, Ecuador, Panamá, Perú, Estados Unidos, África, Sudán y Australia<sup>10</sup>.

Por lo que respecta a España, se han ocupado del problema varios autores. Se han publicado dos revisiones el año 1949: una, por TORRES LUCENA<sup>14</sup>, y otra, por DE TONI<sup>15</sup>, y se han descrito varios casos de enfermedad en un niño por BALLABRIGA y OPPENHEIMER<sup>16</sup>, en otro por NÁJERA<sup>10</sup> durante su estancia en España y en tres adultos con lesiones oftálmicas por el profesor SORIA<sup>17</sup>.

Admitiendo, como dijimos anteriormente, la identidad entre el *Toxoplasma hominis* y los demás toxoplasmas descritos en animales, ya que no han podido demostrarse diferencias por medio de reacciones cruzadas de neutralización o desviación de complemento, los animales representan el reservorio natural de la enfermedad y juegan un papel fundamental en la epidemiología de la toxoplasmosis.

La frecuencia de la infección espontánea en animales es grande, habiéndose podido demostrar en las ratas y ratones en Suiza una incidencia de 5 por 100. Porcentajes análogos se han obtenido en perros alemanes y suizos<sup>18</sup> y<sup>19</sup>. En las liebres en Dinamarca, un 9,4 por 100, y en algunas regiones del mismo país hasta el 28 por 100<sup>21</sup>.

En cuanto al mecanismo de propagación de la enfermedad del animal al hombre, nos es completamente desconocido. Era lógico pensar que esta transmisión se haría por intermedio de ectoparásitos o algún otro animal intermedio, y así supusieron ya NICOLLE y MANCEAUX que los perros infectados espontáneamente en el Instituto Pasteur lo serían por intermedio de las garrapatas, que les transmitirían la enfermedad de los gondi. La misma sospecha manifestaron otros autores<sup>8</sup> al observar en sus enfermos de toxoplasmosis aguda historia de picadura por garrapata. Pero otros han intentado hacer la transmisión experimental de animales infectados (ratón y otros roedores) a animales sanos por medio de pulgas, chinches, mosquitos y garrapatas. Todos estos intentos han sido infructuosos, y aunque las experiencias efectuadas no son muy numerosas para llegar a conclusiones definitivas, demuestran que los artrópodos hematófagos alimentados sobre animales infectados pueden ingerir el parásito y albergarlo determinado número de horas en su aparato digestivo, como se demuestra por inoculación del macerado de estos parásitos a otro animal, pero en ningún caso se pudo demostrar la transmisión de la enfermedad por picadura directa de estos parásitos<sup>23</sup>.

Lo que sí puede tener importancia en la transmisión de la enfermedad de un animal a otro es la costumbre que tienen algunos de comerse los ectoparásitos (roedores, perros, gatos) y la posibilidad de transmisión al hombre al matar

estos parásitos aplastándolos, lo cual permite su penetración a través de erosiones de la piel o por contacto con las mucosas.

Se da una mayor importancia a la transmisión por contacto directo, y a este respecto son muy interesantes las investigaciones realizadas por OTTEN y cols.<sup>19</sup> Estos autores describen el cuadro clínico de la enfermedad en el perro, distinguiendo una forma nerviosa y otra visceral, con afectación intensa del intestino (ulceraciones) y diarreas.

Estudian desde el punto de vista serológico las personas que conviven con estos animales enfermos y encuentran en aquéllas que están en contacto con animales que sólo tienen manifestaciones nerviosas un porcentaje bajo de anticuerpos, mientras que éste es elevado en aquellas otras cuyos perros presentaban afectación intestinal con diarreas y en cuyas heces se pudieron demostrar toxoplasmas.

SABIN y OLISKY<sup>24</sup> demostraron que los cobayas se pueden infectar por vía digestiva alimentándolos con materiales que contengan parásitos y asimismo por instilación intranasal. Así, pues, es de suponer que el ser humano se puede infectar por vía digestiva, y en apoyo de esta tesis existen los casos de infecciones de laboratorio que se contaminaron al pipetear con exudados empleados en las pruebas de neutralización<sup>25</sup>. Por otro lado, se ha demostrado<sup>26</sup> que ciertas moscas pueden albergar durante varios días el parásito en su aparato digestivo y sus heces ser la fuente de contaminación de alimentos.

Otra posible puerta de entrada es la vía genital<sup>28, 29 y 30</sup>. En trabajos experimentales se ha podido transmitir la enfermedad al ratón por la introducción de toxoplasmas en la vagina sin originar traumatismos en el momento de la inoculación. Es curioso que si los animales están embarazados la susceptibilidad a la infección aumenta en la proporción de 3 a 1 empleando esta vía de inoculación. Estos autores consiguen reproducir de este modo experimentalmente la toxoplasmosis congénita con afectación placentaria y transmisión de la enfermedad al feto cuando infectan a las madres durante el embarazo. Por último, y sin tener argumentos sólidos en que apoyarse, abren el interrogante de la posible puerta de entrada vaginal de la toxoplasmosis humana y la posibilidad de contagio de la madre en el acto sexual.

En el momento actual de nuestros conocimientos se considera la vía digestiva como la puerta de entrada más probable de la enfermedad y el agente puede llegar a ésta con las carnes o vísceras de animales enfermos o por contaminación de los alimentos con deyecciones de perros, gatos, ratas, ratones, etc.

En la epidemiología de esta enfermedad juegan un papel importante los portadores sanos del parásito, es decir, aquellas personas que, como veremos, son las más numerosas, que pue-

den padecer la enfermedad de una manera inaparente o asintomática y muy especialmente las madres, que son capaces de transmitir la enfermedad al feto sin haber tenido el menor síntoma de enfermedad. Al hablar de la profilaxis, insistiremos en que nuestros esfuerzos deberán estar encaminados al diagnóstico antes del parto para poder instituir un tratamiento que sea útil antes de que el niño presente los trastornos de la toxoplasmosis congénita completamente irreversibles.

#### FORMAS CLÍNICAS.

En el ser humano se han descrito las siguientes formas clínicas de la toxoplasmosis que han sido recogidas por FRANKEL:

1. Congénita o neonatal, que adopta la forma nerviosa con la sintomatología clásica descrita por SABIN, consistente en hidrocefalia, calcificaciones intracerebrales, coriorretinitis y trastornos psicomotores.
2. Encefalitis atípica.
3. Secuelas postencefalíticas.
4. Fiebre exantemática asociada a neumonitis.

Pero insistamos de nuevo que la mayoría de los casos cursan de una manera subclínica o completamente inadvertida, no pudiéndola poner de manifiesto nada más que por procedimientos inmunológicos: tal es el caso de las madres que tienen niños afectados de la forma de toxoplasmosis congénita o neonatal.

Para su mejor exposición juzgamos conveniente separar las formas infantiles de las del adulto.

*Toxoplasmosis del niño.*—La enfermedad puede adoptar un curso agudo, subagudo o crónico.

La forma aguda acontece en niños después del nacimiento y se trata de una forma adquirida. Reviste el cuadro de una meningoencefalitis, y ejemplo de ella son los casos descritos por SABIN<sup>32</sup> en niños entre seis y ocho años de edad. La enfermedad comenzó por fiebre, desorientación, convulsiones y síntomas de irritación meníngea. El líquido cefalorraquídeo presentaba las alteraciones propias de toda meningoencefalitis, predominando una gran pleocitosis, siendo posible la evidenciación directa del parásito en el líquido centrifugado, bien en estado libre o fagocitado, en las células endoteliales y leucocitos. Cuando esto no es factible, se puede aislar por inoculación a los animales, especialmente ratón y cobaya.

La forma subaguda de toxoplasmosis infantil es con mucho la más frecuente y comprende los casos congénitos o neonatales. Los niños suelen presentar al nacer discranias (hidrocefalia, microcefalia, platirrania) y trastornos oculares consistentes en microoftalmia, coriorreti-

nititis y catarata. Trastornos de la estabilidad térmica, alteraciones respiratorias y calcificaciones intracerebrales que traducen la invasión toxoplásmica fetal del sistema nervioso central. El líquido cefalorraquídeo, y especialmente el ventricular, presenta alteraciones peculiares; frecuentemente es xantocrómico y muestra disociación albúmino-citológica, se encuentran cifras bajas de glucosa y elevadas de proteínas y de triptófano que se considera como producto de desintegración de proteínas superiores<sup>32</sup>. En este líquido es difícil demostrar directamente la presencia de parásitos, pero las inoculaciones suelen ser positivas.

Otra de las manifestaciones de la toxoplasmosis subaguda infantil es la forma adenopática, que puede acompañarse de otras manifestaciones viscerales, y que adopta el cuadro de la mononucleosis infecciosa<sup>33</sup> sin participación del sistema nervioso central. Para mayor semejanza se acompaña de un cuadro hematológico de linfomonocitosis, pero la reacción de Paul-Bunnell es sistemáticamente negativa. La biopsia ganglionar muestra un tipo especial de inflamación y en ella se puede evidenciar la presencia de toxoplasmas, abriéndose así un nuevo capítulo en la patología del sistema linfático.

En la forma crónica, además de los datos apuntados en la forma congénita, resaltan los trastornos psicomotores<sup>34</sup>. Los niños suelen presentar un retardo psíquico más o menos intenso y en ellos son frecuentes las convulsiones haciendo pensar en un mal comicial. Al lado de esto son frecuentes los fenómenos parético-espásticos (ptosis, parálisis facial, hemiplejía, etcétera). La oligofrenia no tiene nada de característico y son los restantes síntomas (hidrocefalia, coriorretinitis, calcificaciones) los que nos orientan en el diagnóstico. Se describen también trastornos electroencefalográficos que son inespecíficos.

BAMATIER y HABEGGER<sup>35</sup> describen la frecuencia de los síntomas neurooftálmicos en 74 niños afectados de toxoplasmosis congénita estudiados durante el primer año de la vida y confirmado posteriormente el diagnóstico en el estudio necrópsico: hidrocefalia, 50; fibrilaciones musculares, 31; espasticidad, 3; opistótonos, 3; rigidez de nuca, 1; parálisis, 10; somnolencia, 5; vómitos, 12; calcificaciones intracerebrales, 39; estrabismo, 5; nistagmus, 9; alteraciones pupilares, 6; coriorretinitis unilateral, 3; bilateral, 18; sordera, 1; trastornos respiratorios, 8, y nacimiento prematuro, 27. También se pueden encontrar otros síntomas como hipersialorrea, crisis vasomotoras y trastornos de la regulación térmica.

Los trastornos predominantes del cuadro clínico son la hidrocefalia, convulsiones, calcificaciones y coriorretinitis. La hidrocefalia no es obligada, y en las radiografías de cráneo se suele observar aumento de las impresiones digita-

les, distensión de las suturas y dilatación ventricular, junto con las calcificaciones<sup>33</sup>.

La lesión anatomopatológica característica de esta enfermedad en el sistema nervioso central es el granuloma diseminado<sup>31</sup>. Consisten estas lesiones en nódulos formados por acúmulos de células epitelioides que proceden del endotelio hiperplasiado de las células adventicias de los vasos y probablemente de las células mononucleadas de la sangre. En tinciones especiales se demuestra que estas lesiones están formadas por células de microglia y por células epitelioides, no observándose en cambio proliferación endotelial. Estas lesiones son fácilmente diferenciables de los tuberculomas del sistema nervioso central.

Otra lesión característica, y que explica la hidrocefalia, es una reacción que tiene lugar alrededor de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo<sup>31</sup>. Esta reacción periventricular está integrada por cuatro capas reconocibles: 1) De infiltración celular y trombosis capilar, con proliferación intensa microglial, necrosis de los astrocitos y células neuronales y lesiones capilares por infiltración perivascular de linfocitos y polinucleares. 2) Trombosis de los grandes vasos, con exudación de fibrina alrededor de los mismos y edema mural con infiltración de células plasmáticas. 3) Necrosis, que afecta a todas las células; y 4) Zona de reparación, donde se observa proliferación de fibroblastos y aparición de pequeños vasos derivados de los que no fueron completamente trombados. En esta zona se ven numerosas células plasmáticas y toxoplasmas, a veces bien conservados, y otras difícilmente identificables por su estado de degeneración.

Las sales de calcio se depositan generalmente en la primera zona de afectación perivascular y en la cuarta, donde se ven los toxoplasmas. Estos depósitos son a veces tan insignificantes que explican el que no se aprecien en las radiografías de cráneo.

Los orificios de Monro y el acueducto suelen estar obliterados por exudados inflamatorios y los ventrículos contienen un líquido fuertemente xantocrómico y rico en proteínas.

Según FRANKEL<sup>31</sup>, esta reacción inflamatoria periventricular sería de tipo alérgico y se explicaría de la manera siguiente: Estas formas subagudas nerviosas serían la consecuencia de una generalización de la enfermedad por vía hematógena, y así como las lesiones viscerales están dominadas por el proceso defensivo inmunitario, la persistencia de toxoplasmas en el sistema nervioso y ojo se explicaría por la escasa difusión de los anticuerpos en estos órganos, como se ha demostrado para otros procesos infecciosos bacterianos o de virus, en los que la concentración de anticuerpos en la sangre, cerebro y líquido cefalorraquídeo está en la proporción de 300 : 3 : 1. El líquido cefalorraquídeo ventricular, rico en antígenos toxo-

plásmicos, al ponerse en contacto con los tejidos vecinos (el epitelio endotelial que los recubre forma una barrera incompleta), y especialmente con los canales vasculares, donde existe la mayor concentración de anticuerpos, se produciría una reacción entre ellos que sería la responsable de estas alteraciones de tipo hipersensibilidad.

Entre las lesiones oculares, la más frecuentemente observada es la coriorretinitis, y se explica dado que la retina es una derivación neuroectodérmica. La coriorretinitis pigmentaria, aunque se puede manifestar en un sólo ojo, la regla es que sea bilateral. Se traduce oftalmoscópicamente por zonas de edema de bordes elevados y centro deprimido con granulaciones morenas muy finas. Su localización suele ser en las cercanías de la mácula, pero otras su situación es tan periférica que puede pasar inadvertida y requiere hacerla en el niño bajo anestesia. En el estudio anatomopatológico de estas lesiones se pueden observar toxoplasmas, generalmente en forma de pseudoquistes.

Otras lesiones oculares no infrecuentes son las iridociclitis y coroiditis<sup>35</sup> y <sup>36</sup>. Todas estas alteraciones se pueden asociar con exudaciones en el vítreo, que dificultan o hacen imposible la observación fundoscópica.

*Toxoplasmosis del adulto.*—Como en la infancia, la enfermedad puede adoptar el curso agudo, subagudo y crónico.

La sintomatología de las formas agudas del adulto difiere de las del niño. La enfermedad tiene un comienzo agudo febril y su principal característica es la aparición de un exantema maculopapular que respeta exclusivamente las palmas de las manos y las plantas de los pies y que en nada se diferencia del del tifus exantemático. Muy frecuentemente se asocia con una neumonía atípica intersticial y a veces al cuadro de una meningoencefalitis. No es infrecuente la afectación miocárdica.

En la literatura americana y alemana<sup>7, 8, 37, 38</sup> y <sup>39</sup> existen numerosos ejemplos de este cuadro agudo, que suele terminar fatalmente, y que ha sido adquirido unas veces espontáneamente y otras por infección de laboratorio.

Los síntomas predominantes son la fiebre, dolor de cabeza, exantema, artralgias, mialgias, conjuntivitis y los síntomas respiratorios que traducen la neumonitis. El cuadro hemático se caracteriza por leucopenia e intensa desviación a la izquierda de la fórmula leucocitaria.

Estas formas agudas se acompañan de parasitemia, pudiéndose aislar fácilmente el agente por la inoculación de la sangre a los animales receptivos, lo mismo que el líquido cefalorraquídeo cuando existen manifestaciones nerviosas. También se han podido observar directamente los parásitos en las punciones y biopsias efectuadas de las lesiones cutáneas. Los anticuerpos para el diagnóstico inmunológico

no aparecen hasta pasados por lo menos una semana.

En la necropsia se encuentran lesiones difusas que afectan a casi todos los órganos, músculos esqueléticos y miocardio, sistema nervioso central, vísceras, piel, etc., indicando que la generalización se hizo por vía hematogena.

Se incluyen en el grupo de formas subagudas del adulto aquellas que presentan lesiones en regresión en los órganos, mientras que continúan activas en el ojo y sistema nervioso central, y son semejantes a las formas descritas en la infancia.

Pero al lado de éstas comprendemos aquí formas clínicas raras que podemos llamar de toxoplasmosis insospechada y cuyo diagnóstico ha sido fruto de la casualidad. Ejemplos de estos casos son los descritos por KABELITZ<sup>40</sup> y por ARMSTRONG y MAC MURRAY<sup>41</sup>. El primer autor describe cuatro casos en los que casualmente se encontraron pseudoquistes de toxoplasmas en la médula ósea esternal. Todos eran adultos con la sintomatología clínica más diversa, dos de ellos con hepatoesplenomegalia y con el diagnóstico de cirrosis hepática y enfermedad de Banti, respectivamente, y los otros dos con anemia y aquilia gástrica y el diagnóstico de anemia perniciosa. Los segundos autores relatan la historia de un enfermo que presentaba un cuadro febril de etiología desconocida y que en una pequeña adenopatía axilar lograron aislar con sorpresa un toxoplasma. Concluyen estos autores que hay que pensar más a menudo en esta etiología al barajar el diagnóstico de la cirrosis hepática, esplenomegalias y adenopatías.

Mención especial merece la afectación cardíaca en esta enfermedad. Ya en el año 1945, KEAN y GROCOTT<sup>42</sup> describieron los hallazgos de quistes de toxoplasmas en el miocardio en enfermos con el diagnóstico en vida de esclerosis coronaria. Pero ha sido BENGTTSSON<sup>26</sup> el primer autor que ha hecho el diagnóstico clínico de miocarditis por toxoplasmas en una muchacha que se contaminó en el laboratorio trabajando con toxoplasmas y que presentó un cuadro agudo exantemático con predominio de síntomas estenocárdicos y en el E. C. G. se demostraron trastornos que perduraron pasados seis meses de la curación clínica de la enfermedad.

Las formas crónicas comprenden aquellas en que por pruebas de laboratorio se pueden demostrar anticuerpos o que en los exámenes de autopsia se pueden encontrar pseudoquistes en cualquier órgano. Este estado de enfermedad se encuentra frecuentemente en los animales<sup>18</sup>.

La sintomatología de este estado es variable y dependiente de la localización de las lesiones. En orden de frecuencia solemos encontrar la coriorretinitis, uveitis, trastornos electroencefalográficos que traducen las lesiones cerebrales y las calcificaciones intracraneales. La coriorretinitis es la lesión predominante y la rup-

tura de los pseudoquistes puede ser la causa que explique las coriorretinitis agudas recurrentes<sup>31</sup> por la liberación de antígenos que al producir fenómenos de hipersensibilidad se traduciría clínicamente por exudación hemorrágica. En 28 casos de coriorretinitis hemorrágica estudiados por este autor pudo demostrar la presencia de anticuerpos en la sangre en el 71 por 100 de ellos.

*Formas inaparentes.*—Desde los trabajos inmunológicos hechos por SABIN y cols. se supo que esta enfermedad se puede padecer tanto en la infancia como en la edad adulta de una manera inaparente o por lo menos sin presentar síntomas clínicos reconocibles.

Si se hace un estudio sistemático del contenido en anticuerpos en núcleos normales de poblaciones<sup>43</sup> y<sup>44</sup> se encuentra que, así como los niños entre los dos y seis años no suelen tenerlos, el porcentaje se eleva al 10 por 100 a los quince años de edad, al 40 por 100 en el adulto y hasta el 65 por 100 en personas mayores. Estas cifras se refieren a títulos bajos de anticuerpos por debajo de la dilución 1:16, que se considera como límite.

Análogos resultados obtiene FRENKEL<sup>31</sup> en un estudio llevado a cabo en la Facultad de Medicina de California, donde encuentra un 10 por 100 de sujetos normales entre los veinte y treinta y cinco años que contienen anticuerpos y el porcentaje se eleva al 28 por 100 en enfermos hospitalizados por otras causas y comprendidos entre los cincuenta y ochenta y tres años.

Todos estos trabajos vienen a demostrar la frecuencia de estas formas inaparentes que se han ido adquiriendo en el transcurso de la vida.

Pero el hecho que reviste mayor importancia es el de las madres que aparentemente sanas tienen hijos con toxoplasmosis activas. Los datos existentes demuestran de una manera indiscutible que esta forma neonatal de la toxoplasmosis es el resultado de una infección no reconocida de la madre o la agudización de una infección crónica sufrida durante el embarazo, como lo demuestra el hecho de la existencia de títulos altos de anticuerpos en la madre.

La mayor parte de éstas no recuerdan en sus historias síntoma de infección alguna, salvo pequeños trastornos intestinales o procesos respiratorios agudos catarrales, no más frecuentes que los aparecidos en personas normales. La susceptibilidad para contraer la infección, por lo menos experimentalmente<sup>28</sup>,<sup>29</sup> y<sup>30</sup>, es mucho mayor (3:1) en los animales embarazados, y después de una fase de parasitemia los toxoplasmas se fijan en la placenta y pasan a la circulación fetal.

EICHENWALD y FELDMAN<sup>43</sup> han hecho un estudio de 45 madres que tuvieron hijos con toxoplasmosis congénita y que fueron seguidas en 67 embarazos posteriores. Es curioso que ningún niño de los nacidos después tuvo la menor

manifestación de enfermedad a pesar de que las madres no habían seguido tratamientos especiales y la frecuencia de abortos y partos prematuros fué lo normal. Cuando la enfermedad se ha dado en hermanos, éstos han sido gemelos<sup>44</sup>, y cuando la enfermedad afectaba a varios miembros de una misma familia se ha demostrado que eran formas adquiridas<sup>45</sup>.

Al contrario de lo que lógicamente podía pensarse, en la madre que ha tenido un hijo enfermo de toxoplasmosis se debe de hacer un buen pronóstico por lo que respecta a los hijos sucesivos. En estos hijos se pueden demostrar anticuerpos neutralizantes y fijadores del complemento que han recibido pasivamente de la madre y que desaparecen en el transcurso de los seis primeros meses de la vida.

La explicación que dan los autores a este fenómeno es que la madre en los embarazos siguientes contiene suficientes anticuerpos para controlar la infección e impedir la transmisión al nuevo hijo, pero el problema no parece ser tan sencillo como lo demuestran los propios trabajos de EICHENWALD<sup>46</sup>. Este autor, en una serie de experiencias llevadas a cabo en ratones con toxoplasmosis crónica e inaparente, al ser inyectados con un inmunosero homólogo o heterólogo, se les produce una parasitemia que no existía antes y una generalización de la enfermedad. Este fenómeno se impide si antes del suero se inyecta cortisona o ACTH, no habiendo podido identificar el factor responsable de la exacerbación de la enfermedad.

#### DIAGNÓSTICO.

Como en toda enfermedad infecciosa o parasitaria, el ideal diagnóstico es la evidenciación del agente etiológico; pero, desgraciadamente, esto no siempre es posible, teniéndonos que valer de procedimientos inmunoserológicos.

La demostración del toxoplasma es factible, principalmente durante el estado agudo de la enfermedad, y puede encontrarse en el líquido cefalorraquídeo de las formas meningoencefálicas del niño y del adulto. Para ello se investiga en el centrifugado del líquido haciendo tinciones con el método de Giemsa y el colorante de Wright<sup>47</sup>.

También se puede evidenciar el parásito en las punciones de bazo y médula ósea<sup>48</sup> y en las punciones o biopsias de la piel de las lesiones exantemáticas. Igualmente se puede descubrir en el esputo de las formas neumónicas<sup>49</sup>, englobado en los macrófagos y células bronquiales.

Durante el estado subagudo se puede encontrar también en el líquido cefalorraquídeo ventricular, en la médula ósea y en las biopsias de ganglios linfáticos y trozos de cerebro tomados en el acto operatorio.

En el estado crónico, en el estudio de piezas de autopsia del sistema nervioso, ojo y miocardio.

*Aislamiento del parásito.*—Durante el estado agudo y subagudo se puede aislar el agente de la sangre y líquido cefalorraquídeo por inoculación a los animales de laboratorio. Son usados habitualmente el ratón y el cobaya y conviene de antemano cerciorarse de que estos animales no padezcan toxoplasmosis espontánea<sup>18</sup>. No se emplearán nada más que animales conocidos en los que se habrán dado pases ciegos de sus vísceras (cerebro, hígado y bazo) a otros animales de la misma colonia y se haya demostrado se encuentran libres de infección espontánea. Las inoculaciones se harán en un lote de estos animales, compuesto por lo menos de seis ratones y tres cobayas, y se llevarán a cabo por vía intraperitoneal e intracerebral. Los animales serán observados y hechas punciones peritoneales de prueba para la investigación del parásito. Si éstas son negativas, se sacrificará parte de éstos y los extractos de sus órganos pasados a otros animales, siguiendo la investigación durante varios pases.

*Pruebas inmunoserológicas.*—Se han descrito las siguientes pruebas: 1) Antigénica. 2) Sensibilidad cutánea o toxoplasmina. 3) Neutralización. 4) Desviación de complemento; y 5) Prueba de colorantes.

La prueba antigénica descrita por FRENKEL<sup>48</sup> consiste en la inyección intradérmica de líquido cefalorraquídeo ventricular al cobaya normal y al inoculado de toxoplasmosis, obteniéndose una reacción positiva en el enfermo, dado que el líquido contiene gran cantidad de antígeno toxoplásmico.

*Toxoplasmina.*—Esta prueba de sensibilidad cutánea consiste en el empleo del antígeno resultante de un tratamiento especial de los toxoplasmas<sup>49</sup> y <sup>50</sup> cultivados en la membrana corioalantoidea del embrión de pollo o en la serosa peritoneal del ratón blanco. Antes de emplear un lote de este antígeno se hace su valoración, investigando la dilución óptima que da reacciones positivas en enfermos y negativas en normales, solíendose emplear habitualmente a la dilución 1 : 500<sup>50</sup>. La prueba se hace por inyección intradérmica de 0,1 de antígeno y los resultados leídos a las 24, 48 y 72 horas de una manera similar a las reacciones de tuberculina. Se hacen conjuntamente pruebas controles empleando extractos de bazo de ratón normal o de membrana corioalantoidea de embrión de pollo.

Se consideran positivas aquellas reacciones que dan por lo menos un área de eritema e induración mayor de 10 mm. de diámetro que persiste a las setenta y dos horas con negatividad del control. Con esta prueba nunca se han obtenido positividades en sujetos normales.

No son concordantes los resultados obtenidos con esta prueba de toxoplasmina. SABIN y colaboradores<sup>43</sup> y <sup>51</sup> son los principales detractores de ella, basándose en que no encuentran diferencias de positividad entre personas con título de anticuerpos bajo y enfermos con títulos hasta del 1 : 4.000. Relatan la experiencia del Comité para el estudio de la Toxoplasmosis, celebrado en América en 1950, donde se concluyó que una negatividad de esta reacción no excluye la presencia de anticuerpos en la sangre y su positividad no sirve para diferenciar las personas con título de dudosa significación de las de títulos altos.

Por el contrario, otros autores<sup>50</sup> y <sup>52</sup> encuentran gran paralelismo entre esta prueba y otras inmunológicas (colorante), con ligeras discrepancias de un 5 por 100, y sí marcada diferencia entre ésta y la prueba de desviación del complemento.

Esta nunca deberá emplearse como única prueba diagnóstica por las razones que hemos apuntado y sí como test de orientación cuando haya que revisar grandes núcleos de población. Las positividades serán confirmadas y se completará el estudio con el resto de las reacciones inmunológicas.

*Prueba de neutralización*<sup>53</sup> y <sup>54</sup>.—Consiste en la puesta en contacto de toxoplasmas vivos obtenidos de cerebro, o mejor de peritoneo, de ratón con diluciones del suero a investigar y después de un cierto tiempo inyectados por vía intradérmica en la piel depilada de un conejo normal. Los toxoplasmas que no han sido neutralizados por la acción de los anticuerpos del suero, lo mismo que los controles, producirán una necrosis en el sitio de la inyección, mientras que cuando hayan sido neutralizados no producirán alteración de la zona de piel inyectada.

MACDONALD<sup>55</sup> ha modificado esta prueba empleando como test el embrión de pollo en vez de la piel del conejo normal. Adapta una raza de toxoplasmas al embrión de pollo y hace diluciones de parásitos que mezcla con el suero a investigar. Después de un contacto a 37° durante media hora, son inyectados en la membrana corioalantoidea de embriones de diez a doce días y dejados durante cuatro a cinco en la estufa. Pasado este tiempo los huevos son abiertos y efectuado un recuento de las lesiones macroscópicas, producidas en forma de pequeñas colonias.

*Prueba de desviación de complemento.*—Para ella se emplean antígenos solubles de toxoplasmas obtenidos a partir de cultivos en embrión de pollo y sometidos a un tratamiento de hielo y deshielo que los rompe y libera su antígeno. Este antígeno tiene la ventaja de que es muy estable si se conserva helado o liofilizado y suele carecer de poder anticomplementario. El sue-

ro problema se inactiva a 56° y se prueba en diluciones progresivas del 1 : 10 al 1 : 640 frente a cantidades constantes de antígeno y tres unidades mínimas de complemento. Se obtienen mejores resultados haciendo la fijación durante la noche en nevera que en el baño a 37°.

Esta reacción ha sido empleada con resultados satisfactorios por varios autores<sup>54, 55, 56</sup> y es una reacción complementaria más para el diagnóstico de esta enfermedad.

**Prueba de colorante de Sabin y Feldman.**—En 1948, estos autores<sup>58</sup> descubrieron un fenómeno sumamente interesante, consistente en qué colorantes de cierta composición química son capaces de poner de manifiesto reacciones entre antígenos y anticuerpos. Cuando se observan los toxoplasmas vivos en preparaciones en fresco, resaltan del campo del microscopio por su refringencia e igualmente éstos cuando se mezclan con un suero normal. Pero si son puestos en contacto con un inmunosuero antitoxoplásmico, el primer fenómeno observado es la pérdida de la refringencia. Cuando después se intentan teñir estos toxoplasmas con el colorante de Wright, lo hacen exclusivamente aquellos que estuvieron en contacto con un suero normal, mientras que los que estuvieron con el inmunosuero aparecen decolorados.

Posteriormente, estos autores<sup>43</sup> han modificado la técnica y han aplicado el método al diagnóstico serológico de la toxoplasmosis, conociéndose la reacción con el nombre de prueba de colorante o de Sabin y Feldman. Consiste en esencia en mezclar diluciones hechas del suero problema con una suspensión de toxoplasmas vivos a la concentración aproximada de 10 a 30 millones por c. c. obtenidos de peritoneo de ratón y un factor que ellos llaman "activador", que se encuentra en el suero fresco de alrededor del 50 por 100 de los individuos normales y que debe de tener cierta relación con el complemento. Una vez en contacto e incubados a 37° se les añade una solución alcalina de azul de metileno (pH 11) y se hacen preparaciones que se observan en fresco con objetivo de 400-500 aumentos. Si el suero contiene anticuerpos, los toxoplasmas pierden su afinidad por el azul de metileno alcalino. Se toma como título de esta prueba la dilución mayor de suero problema que en presencia de cantidades constantes de factor activador es capaz de impedir la coloración del 50 por 100 de los toxoplasmas.

Esta prueba tiene el inconveniente, como la de neutralización, de que exige el empleo de toxoplasmas vivos. La presencia de anticuerpos a títulos por debajo de la dilución 1 : 16 son de interpretación dudosa. Se deben de observar todas las diluciones del suero, pues también se da en esta técnica el fenómeno de la prozona cuando el suero a investigar contiene abundantes anticuerpos.

**Valoración de los resultados de estas pruebas inmunológicas.**—La opinión general es que la reacción más sensible para poner de manifiesto anticuerpos toxoplásmicos es la de colorante de Sabin y Feldman<sup>41</sup> y<sup>47</sup> y es la más extendida entre los trabajos sobre esta enfermedad aparecidos últimamente.

Se conoce desde los trabajos de SABIN<sup>43</sup> que, tanto en la clínica humana como en la toxoplasmosis experimental, el anticuerpo que primero aparece es el demostrable por la prueba de colorante, y que lo hace al final de la primera semana de enfermedad a títulos entre 1 : 256 a 1 : 4.000. Por esta técnica se pueden demostrar hasta pasados cinco años de la curación clínica de la enfermedad.

El anticuerpo fijador del complemento aparece más tardíamente y desaparece antes. Estos conocimientos se han adquirido, además de en pruebas experimentales, por el estudio de las infecciones de laboratorio que se ha producido en el personal que trabajaba en toxoplasmosis. Se han obtenido pruebas de colorante positivas del quinto al sexto día de enfermedad con títulos por encima de la dilución 1 : 16, mientras que las reacciones de desviación de complemento no se positivizan hasta pasado un mes de enfermedad.

En los niños con toxoplasmosis congénita los anticuerpos que dan la reacción de colorante perduran durante años para declinar gradualmente a partir del sexto año de la vida. Hecho que tiene interés, pues muchas veces se plantea el diagnóstico retrospectivo en niños con secuelas postencefalíticas y hay que tener presente que pasados los siete años la negatividad de las pruebas serológicas no excluye la toxoplasmosis.

Es útil en la forma congénita emplear conjuntamente estas dos técnicas de colorante y desviación de complemento. Estos dos anticuerpos son capaces de atravesar la placenta humana de madre a niño. Si el niño no padece una infección activa, es decir, si ha recibido estos anticuerpos de la madre de una manera pasiva desaparecerán en el transcurso de los cuatro primeros meses de la vida. Mientras que si padece una infección activa los conservará durante años<sup>60</sup>. La prueba tendrá su máximo valor practicada a los cuatro meses de la vida. Si al practicar estas reacciones en la madre resultan positivas y en el niño solamente la prueba de colorante indicara una toxoplasmosis activa, se deberá de instituir un tratamiento adecuado.

A nuestro juicio, estos dos anticuerpos, así como los neutralizantes, no son distintos, sino un mismo anticuerpo, y estas variaciones reaccionales no traducirían nada más que diferencias cuantitativas, y siendo como ya hemos dicho la prueba de colorante la más sensible, es lógico que sea ésta la reacción más precoz en aparecer y más tardía en declinar.

En la valoración de los resultados hay siem-

pre que tener presente el gran número de formas inaparentes de la enfermedad. Apoya esta idea el trabajo últimamente aparecido<sup>52</sup> y en el que se estudian 102 niños no afectados de toxoplasmosis en el Hospital Charity, de Louisiana, en los que se practica la reacción de Sabin y Feldman, encontrando títulos superiores a 1 : 4 en el 15 por 100 de los niños entre cero y cuatro años, 33,5 por 100 entre los cinco y los nueve y 35 por 100 entre los diez y los quince años. Esto mueve a los autores a considerar el gran número de formas asintomáticas, dado que ninguno de ellos tenía síntomas clínicos que indujeran a pensar en esta enfermedad.

**Profilaxis.**—Como hemos insistido repetidas veces, la toxoplasmosis congénita es la forma más frecuente de la enfermedad y que ésta es transmitida por las madres que la padecen de una forma inaparente. Por lo tanto, los cuidados profilácticos estarán encaminados a evitar el contacto de las futuras madres con animales sospechosos de estar infectados (perros, gatos, conejos, aves, etc.) e impedir a éstas el hacer manipulaciones con carnes o vísceras, especialmente de conejos o liebres, con fines culinarios.

Por otro lado, habrá que tener presente esta enfermedad en el diagnóstico de estados febriles que puedan acaecer durante el embarazo y hacer las investigaciones pertinentes para poder instituir un tratamiento adecuado de la toxoplasmosis congénita.

Igualmente deberá de investigarse esta enfermedad<sup>43</sup> en procesos de coriorretinitis y uveitis de causa desconocida, encefalitis, aborto espontáneo inexplicable, fiebres exantemáticas, fiebre ganglionar y linfadenitis.

**Pronóstico.**—El pronóstico siempre es grave. En la forma congénita infantil la mortalidad alcanza hasta el 100 por 100 de los casos en las primeras semanas de la vida. Las formas subagudas suelen terminar también fatalmente, pero a veces se observan supervivencias más o menos largas.

En las formas agudas adquiridas del niño y del adulto, la muerte suele acaecer en la tercera semana de enfermedad y la mortalidad alcanza hasta el 80 por 100 de los casos.

El único optimismo que nos podemos permitir en el pronóstico es de poder asegurar a las madres que tuvieron un hijo con toxoplasmosis congénita que el resto de sus hijos nacerán sanos.

**Tratamiento.**—Se han ensayado numerosos medicamentos en el tratamiento de la toxoplasmosis experimental, especialmente del ratón. Los primeros se hicieron con sulfanilamida, sulfopiridina y sulfotiazol, obteniéndose resultados alentadores con supervivencias de los animales hasta de sesenta días. Con la sulfodiazina se llegaron a obtener curaciones del 70 por

100 de los ratones y del 90 por 100 de las palomas<sup>10</sup>.

Se han probado sin resultado los medicamentos siguientes: penicilina, estreptomycin, aureomicina, cloromicetina, subtilina, polimixina, atebina, paludrina, bacitracina, ácido paraaminosalicílico, ácido nicotínico, furacina, arsenicales y azul de toluidina.

Así, pues, el tratamiento de elección en el momento actual de nuestros conocimientos son las sulfamidas, y entre ellas la sulfodiazina, sulfameracina y sulfopiridina. Algunos autores<sup>38</sup> comunican haber obtenido buenos resultados en las formas agudas exantemáticas y meningoencefalíticas con el Solu-Supronal Bayer, en solución fisiológica al 20 por 100 empleada por vía intravenosa.

En las formas crónicas, y especialmente en las oculares, el tratamiento con estos medicamentos no tiene resultados brillantes y se comprende, ya que en la toxoplasmosis experimental éstos actúan sobre los parásitos careciendo de acción sobre los pseudoquistes. En estas formas se ha intentado el tratamiento desensibilizante con dosis progresivas de toxoplasmina asociada a proteointerapia anespecífica y piroterapia con resultados dudosos.

#### BIBLIOGRAFIA

1. NICOLLE, M. M. C. y MANCAUX, L.—Arch. Inst. Pasteur Tunis, 4, 97, 1909.
2. SPELDORF, A.—Rev. Soc. Sao Paulo, 3, 109, 1908.
3. SANGIORGI, G.—Anales de Med. Pub., 1, 409, 1949.
4. WOLF, A. y COWEN, D.—Bull. Neur. Inst. New York, 6, 306, 1937.
5. WOLF, A., COWEN, D. y PAIGE, B. H.—Amer. Jour. Path., 15, 657, 1939.
6. BRUTSAERT, P.—Rev. Belge Path. et Med. Exp., 21, 261, 1951.
7. PINKERTON, H. y WEIMAN, D.—Arch. Path., 30, 374, 1940.
8. PINKERTON, H. y HENDERSON, R. G.—Jour. Amer. Med. Ass., 116, 807, 1941.
9. EDITORIAL—"Toxoplasmosis humana". Jour. Amer. Med. Ass., 133, 852, 1947.
10. NÁJERA, L. E.—Anales de Med. Pub., 4, 111, 1952.
11. LOCK, J. A.—Lancet, 264, 329, 1953.
12. MEYER, H. y OLIVEIRA, M. X.—Rev. Brasil. Biol., 5, 145, 1945.
13. MÜHLFORDT, H.—Zschr. Tropen, u. Parasit., 4, 53, 1952.
14. COVALEDA, J. y SOLER DURALL, C.—Laboratorio, julio de 1952.
15. TORRES LUCENA, M.—Hispania Medica, 6, 685, 1949.
16. DE TONI, G.—Rev. Españ. Pediat., 5, 17, 1949.
17. BALLABRIGA AGUADO, A. y OPPENHEIMER, W.—Rev. Españ. Pediat., 5, 59, 1949.
18. SORIA, A.—Ach. Soc. Oftal. Hisp. Amer., 10, 478, 1950.
19. MOOSER, H.—Schweiz. Med. Wschr., 80, 1399, 1950.
20. OTTEN, E., WESPHAL, A. y KAJAHN, E.—Klin. Wschr., 29, 343, 1951.
21. FRANKHAUSER, R.—Schweiz. Med. Wschr., 81, 336, 1951.
22. CHRISTIANSEN, M. y SIIN, J. CH.—Lancet, 260, 1.201, 1951.
23. PIEKARKI.—Cit. NÁJERA, L. E.
24. BLANC, G., BRUNEAU, J. y CHABAND, A.—Ann. Inst. Pasteur, 28, 277, 1950.
25. CRAIG, F. y FAUST, C.—Clinical Parasitology. London, 1945.
26. BENGTSSON, E.—Cardiologia, 17, 289, 1950.
27. VAN THIEL.—Cit. NÁJERA, L. E.
28. COWEN, D. y WOLF, A.—Jour. Exp. Med., 92, 393, 1950.
29. COWEN, D. y WOLF, A.—Jour. Exp. Med., 92, 403, 1950.
30. COWEN, D. y WOLF, A.—Jour. Exp. Med., 92, 417, 1950.
31. FRENKEL, J. K.—Jour. Amer. Med. Ass., 140, 369, 1949.
32. SABIN, A. B.—Jour. Amer. Med. Ass., 116, 801, 1941.
33. BAMATTER, F. y HABEGGER, H.—Schweiz. Med. Wschr., 82, 372, 1952.
34. DESCLAUX, P. y MORLON, C.—La Semaine des Hopitaux, 26, 71, 3.734, 1950.
35. STRAUB, W.—Deutsch. Med. Wschr., 76, 890, 1951.
36. WALSK, F. B.—Clinical Neuro-Ophthalm. Williams and Wilkins, 1947.
37. KASS, E. H., ANDRUS, S. B., ADAMS, R. D., TURNER, F. C., FELDMAN, H. A.—Arch. Int. Med., 89, 759, 1952.

38. FRANKE, M. y HORST, H. G.—Deutsch. Med. Wschr., 35, 1.049, 1951.
39. NOETZEL, H.—Freiburg Med. Gesell., 13 feb. 1951.
40. KABELITZ, H. J.—Klin. Wschr., 30, 74, 1952.
41. ARMSTRONG, CH. y MACMURRAY.—Jour. Amer. Med. Ass., 151, 1.103, 1953.
42. KEAN y GROCOTT.—Amer. Jour. Path., 21, 463, 1945.
43. SABIN, A. B., EICHENWALD, H., FELDMAN, H. A. y JACOBS, L.—Jour. Amer. Med. Ass., 150, 1.063, 1952.
44. MACDONALD, A.—Lancet, 21, 500, 1950.
45. ADAMS, F. H., HORNS, R. y EKLUND, C.—Jour. Pediat., 28, 165, 1946.
46. EICHENWALD, H.—Amer. Jour. Dis. Child., 83, 73, 1952.
47. BRUTSAERT, P.—Rev. Belge Path. et Med. Exp., 21, 261, 1951.
48. FRENKEL, J. K.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 68, 634, 1948.
49. WARREN, J. y RUSS, S. B.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 67, 85, 1948.
50. FISHER, O. D.—Lancet, 261, 904, 1951.
51. FELDMAN, H. A. y SABIN, A. B.—Pediatrics, 4, 798, 1949.
52. HUMPHRIES, J. M. y GRULEE, C. G.—Amer. Jour. Dis. Child., 84, 580, 1952.
53. SABIN, A. B. y OLISKY, P. K.—Science, 85, 336, 1947.
54. SABIN, A. B.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 41, 751, 1939.
55. MACDONALD, A.—Lancet, 258, 950, 1949.
56. NICOLAU, S. y REVELO, S. B.—Bull. Soc. Path. Exot., 30, 855, 1937.
57. SABIN, A. B.—Pediatrics, 4, 443, 1949.
58. SABIN, A. B. y FELDMAN, H. A.—Science, 108, 600, 1948.
59. SABIN, A. B. y FELDMAN, H. A.—Pediatrics, 4, 660, 1949.
60. WESPHAL, A. y SCHULTZ, W.—Deutsch. Med. Wschr., 75, 1.431, 1950.
61. FINKE, L.—Mediz. Welt, 20, 1.434, 1951.

## O R I G I N A L E S

### MODIFICACION DEL TIROIDES EN LA PROFILAXIS DEL BOCIO ENDEMICO POR LA SAL YODADA

F. F. RODRÍGUEZ MORENO (\*)

Hospital Cantonal. Aarau (Suiza). Servicio clínico,  
Profesor WESPI.

En los estudios de DAVID MARINE<sup>1</sup> sobre los cambios estructurales anatómicos de la glándula tiroides de los animales domésticos, al relacionar la hiperplasia glandular con su contenido de yodo, tomó base la profilaxis del bocio endémico. Había comprobado que en los animales que viven en domesticidad, cuyos tiroides contenían menos de 1 mg. de yodo por gramo de sustancia seca, tenían tendencia a la hiperplasia glandular, y concluía que los tiroides hipertrofiados e hiperplasiados, que se venían conociendo con el nombre de bocio, eran motivados por un déficit de yodo. De aquí que se pensase en la administración de este elemento como medida preventiva y se estableciese como medio profiláctico. La primera aplicación de esta medida sobre las personas se llevó a cabo por MARINE y KIMBALL<sup>2</sup> en Akron en 1916.

En Suiza se viene luchando profilácticamente contra el bocio endémico desde hace unos treinta años con el empleo de la llamada sal completa—Vollsaltz—, que es aquella que va adicionada de 5 mg. de IK por kilo de ClNa. Como por término medio una persona ingiere 10 gr. de sal de cocina al día, puede decirse que con este medio se le administra 50 gammas de yodo diarias. Su efecto ha sido tan sorprendente que puede ser recogido en varios de sus aspectos. Así, en 1870<sup>3</sup>, 72 por 100 de los reclutas padecían de bocio; en 1924, había 40 por 100, y en 1951, sólo el 1 por 100<sup>4</sup>. Ha disminu-

do el número de cretinos y sordomudos<sup>5</sup>. El peso del tiroides de los recién nacidos, según comprobaciones de WEGELIN<sup>7</sup> y FRENKEL<sup>8</sup>, ha disminuído, aunque no han desaparecido los tiroides de peso aumentado. EGGENBERGER<sup>9</sup>, por sus exploraciones sistematizadas, da a conocer que esa dosis de 5 mg. de IK por kilo de sal de cocina no es suficiente para hacer desaparecer el bocio de los recién nacidos. WESPI<sup>9</sup>, en Zurich, administrando a las embarazadas sal de cocina con 5, 10 y 20 mg. de IK por kilo de ClNa, observaba que la frecuencia del bocio del recién nacido descende del 33 por 100 a 15,4 por 100 y 6,8 por 100, respectivamente, donde el porcentaje está en relación inversa con la cantidad de yodo ingerida, queriendo decir que el bocio es un problema de dosis de yodo. Por todo ello, para conseguir una profilaxis perfecta, el yodo de la sal de cocina debía incrementarse al mismo tiempo que extenderse a toda la colectividad.

\* \* \*

El Cantón de Thurgau, que es uno de los más pequeños Cantones de Suiza, fué de los primeros en introducir la sal yodada como medio profiláctico y cuyo consumo puede observarse en la gráfica 1. Desde 1923 se empleaba sal con 5 mg./kg., pero en el 1947, por insistencia de WESPI<sup>10</sup>, en el Municipio de Munchwilen (conocido en la literatura como fuertemente bocioso<sup>10</sup>), se introduce una sal de cocina que lleva 20 mg. de IK/kg., lo que suministra una dosis de yodo de 200 gammas al día. La repercusión de esta medida podía ya comprobarse en 1949<sup>11</sup>, pues los tiroides normales de los escolares se elevaban del 41 por 100 con la sal de 5 mg. (usual) a 53 por 100 con la reforzada—20 mg. de IK/kg.—. Estos efectos debían manifestarse sobre todos los tiroides sometidos a ese ambiente protector, tanto de humanos

(\*) De la Clínica Médica Universitaria. Profesor: ORTIZ DE LANDÁZURI. Granada. Becario Casa Sandoz, en Suiza.