

TOXOPLASMOSIS OCULAR

Dr. FEDERICO HEINERT INSUA¹
Guayaquil, Ecuador

Etiología. La toxoplasmosis es una enfermedad infecciosa que suele ser asintomática o que produce síntomas muy moderados, excepto cuando se transmite de la madre al feto.

El agente causal es el toxoplasma Gondi, un protozoo, intracelular obligatorio, que tiene la forma de una semiluna, que mide de 3 a 7 micras de longitud por 1.5 a 4 micras de ancho y que tiene una extremidad redondeada y otra puntiaguda.

En 1900 Laveran descubrió por primera vez estas formaciones en la sangre de una ave migratoria. En 1908 Charles Nicolle, las encontró en un roedor tunecino, (el Gundis), y en 1909 el mismo Nicolle y Maucroux, dejan registrado su nombre, sin aclarar su posición exacta dentro de la escala animal. Son los estudios de Hutchinson y colaboradores (1970), los que abogan para que el toxoplasma sea acreedor a una posición independiente en la familia toxoplasmidae, dentro del orden eucoccidia y del suborden eimerina.

Su nombre se debe al animal que lo alberga (Gondi o Gundi) y a la raíz griega toxos (arco) que se relaciona con su forma o a la de tox (tóxico). Por lo tanto el nombre de toxoplasma puede aludir a su forma o a su capacidad tóxica.

Fue el oftalmólogo checo Janku (1923) quien descubrió los parásitos, en la investigación microscópica de un ojo con corio-retinitis.

1. Profesor principal de Oftalmología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil.

El toxoplasma existe en la naturaleza en tres formas: trofozoito, el quiste tisular y el ooquiste.

1) **Trofozoito: (forma proliferativa rápida).** El trofozoito puede parasitar a todas las células del organismo. La célula así parasitada, se la conoce también con el nombre de pseudoquiste y puede permanecer así por mucho tiempo, sin llegar a formar un verdadero quiste.

No sobrevive a los jugos digestivos del estómago humano, ni a la coagulación, descoagulación o deshidratación.

2) **Quiste tisular:** está formado por trofozoitos de reproducción lenta. Los quistes pueden variar de tamaño y contener desde cientos hasta dos mil y tres mil toxoplasmas. No se sabe si la transición de la fase proliferativa a la formación de quistes sea causada por la aparición de algún tipo de inmunidad no definida. La pared de quiste se rompe con los jugos digestivos y los parásitos que se liberan pueden permanecer viables por dos horas en pepsina y ácido clorhídrico y hasta por seis horas en tripsina.

3) **Ooquistes:** es la forma resultante del ciclo sexuado que se lleva a cabo en el gato y otros felinos. Es expulsado por las heces y continúa su maduración por 3-8 días más, luego de lo cual se tornan infecciosos y en suelo húmedo y caliente pueden permanecer infectantes hasta un año.

Epidemiología. Esta enfermedad se encuentra en la mayor parte de los animales salvajes y domésticos en una forma infecciosa crónica. Aunque el huésped definitivo es el gato, hay otros huéspedes denominados difusores, tales como cucarachas, moscas, mosquitos, que son capaces de albergar y transportar el toxoplasma y los huéspedes aberrantes, que son capaces de padecer la infección o la enfermedad, pero en las cuales no se produce la fase sexuada del toxoplasma, entre ellos el hombre. La infección la adquiere el hombre a través de carne poco cocida, leche no pasteurizada, huevos crudos, verduras, transfusión de sangre o sus derivados, inoculación directa (accidentes de laboratorio).

La epidemiología de esta infección varía de acuerdo a los hábitos alimenticios en los distintos países, fundamentalmente en la costumbre de comer carne poco cocida.

La frecuencia de individuos con anticuerpos contra el toxoplasma varía en todo el mundo, en adultos usando la prueba de Sabin-Feldman oscila desde el 5% en esquimales hasta el 90% en París y en la República del Salvador. Otra

TOXOPLASMOSIS OCULAR

forma de adquisición de la toxoplasmosis, es a través de la vía placentaria dando la forma congénita de la enfermedad.

La transmisión del toxoplasma desde la madre hacia el feto es extremadamente rara si la infección es adquirida por la madre antes del comienzo del embarazo. Las mujeres que tienen riesgo, son aquellas que presentan una serología negativa en el momento de la concepción.

Cuanto más tardía ocurre la infección durante el embarazo, mayor sería el riesgo de enfermedad en el recién nacido.

Patogenia. El proceso que sigue a la penetración de un toxoplasma al organismo, puede variar desde la inocuidad, hasta la muerte, dependiendo de la virulencia de la cepa y de la calidad de la respuesta inmunitaria del organismo. El resultado de esta puede ser: la explosión de una enfermedad o el establecimiento de un equilibrio inmunitario entre el huésped y el parásito, dando lugar a un estado de latencia o infección. Este concepto es válido para un organismo que se infecte en cualquier momento después de su nacimiento; pero no para aquel que se infecta en la vía intrauterina.

Por consiguiente, podemos decir, que en el primer caso o sea en la toxoplasmosis adquirida después del nacimiento la regla es la infección y la excepción es la enfermedad y que en el segundo caso o sea en la toxoplasmosis congénita sería lo contrario, es decir, que la regla sería la enfermedad y la excepción la infección.

Por lo tanto podemos dividir la patogenia de la toxoplasmosis en dos estados: toxoplasmosis adquirida después del nacimiento o post-natal y toxoplasmosis congénita o prenatal.

El aborto y los estados de infertilidad merecen un estudio aparte y no es ese nuestro objeto.

Toxoplasmosis adquirida (post-natal). La inoculación puede tener lugar en cualquier momento de la vida pudiendo ser por vía oral (la más frecuente) o parenteral (rara: accidentes de laboratorio) y puede ser producida por esporozoitos (raramente) o por quistes tisulares, lo más frecuente.

Luego de la inoculación por vía oral se produce una invasión de las células epiteliales del intestino, donde se produciría un ciclo de evolución asexual, cuyo producto (merozoitos) se va a situar en los ganglios linfáticos del

mesenterio, donde habría otra reproducción y cuyo producto invadiría por vía linfática o sanguínea, ganglios linfáticos de territorios alejados y el tejido muscular.

Es en este momento en que se va a decidir el futuro del organismo infectado; si los anticuerpos logran paralizar la invasión los toxoplasmas se enquistan, produciéndose una situación de latencia en que persisten en estado de equilibrio quistes y anticuerpos, dando origen a una inmunidad indefinida.

Si la cepa es muy virulenta o la respuesta inmunitaria es muy deficiente, la invasión seguiría su camino y se presentaría la enfermedad, dando origen a las formas clínicas oculares y a los cuadros viscerales.

Cuando la inoculación es por vía parenteral (caso muy raro), el toxoplasma no tiene que pasar por el obstáculo linfático y la invasión se hace directamente por vía hematógena antes de que el organismo haya podido establecer sus defensas específicas. De aquí la gravedad de los cuadros clínicos que pueden afectar el sistema nervioso central, dando origen a las encefalitis, encefalomielitis y a las formas viscerales generalizadas (miocarditis, etc.), llegando por ello a ser mortales.

Toxoplasmosis congénita (prenatal). Es el resultado de una infección contraída por la madre durante el embarazo. Si es precoz puede producir el aborto y si se produce en un feto evolucionado, lo puede infectar o dañar, respetando su vida. Debemos tener presente que dependiendo de la fecha de infección siempre hay peligro de aborto, muerte del feto, parto prematuro, toxoplasmosis congénita o de infección y que la transmisión se realiza a través de la placenta infectada (placentitis).

La consecuencia de una parasitemia fetal puede conducir a dos posibilidades: a las localizaciones viscerales múltiples o a las localizaciones en aquellos órganos que inmunológicamente peor se defienden. De aquí el que surja un cuadro clínico de forma generalizada o una forma neuro-ocular.

La participación ocular se manifiesta bajo la forma de una retinocoroiditis con localización macular, dando un resultado funcional desastroso, aunque a veces la localización puede ser periférica y muy rara vez aparece como una uveitis generalizada.

Muchas veces la lesión ha cicatrizado antes del nacimiento, determinando estas formas precoces, muy frecuentemente malformaciones oculares tales como colobomas y microftalmías.

TOXOPLASMOSIS OCULAR

La forma más grave es la congénita: hidrocefalia, corio-retinitis y calcificaciones intracraneanas que es la triada clásica, sin embargo, la gravedad varía de acuerdo a la época en que se adquirió la infección. En un grupo de niños diagnosticados en el Hospital Pediátrico del Instituto Mexicano del Seguro Social, se observó que en el 37% de ellos, el primer síntoma ocurrió desde la primera semana de vida y que fue la persistencia de movimientos anormales de los ojos, antes que otros síntomas.

La forma ocular que se manifiesta por nistagmus, estrabismo y corio-retinitis es para muchos investigadores un signo de adquisición congénita de la enfermedad, ante la baja frecuencia con que esta alteración se presenta en las formas adquiridas; el riesgo de desarrollar corio-retinitis en casos congénitos aumenta con la edad y no es un hallazgo frecuente al nacimiento. Las lesiones agudas pueden diferenciarse de las antiguas, lo que ayuda a precisar el estadio agudo o crónico de la enfermedad. La corio-retinitis es la manifestación que más sugiere el diagnóstico oportuno y en el grupo de niños del Hospital Pediátrico del Instituto Mexicano de Seguridad Social, representa la alteración más frecuentemente observada (43%).

Hay sin lugar a dudas lesiones oculares durante la evolución de las formas adquiridas de toxoplasmosis; pero son poco frecuentes y se presentan como una retinocoroiditis o produciendo parálisis oculomotoras en el curso de una meningoencefalitis por toxoplasma. Las consecuencias trágicas de la infección en infantes que parecen normales en el momento del nacimiento solo ha sido reconocida recientemente. En un estudio hacia la edad de ocho años y medio, el 92% de tales niños tuvieron secuelas tales como corio-retinitis, disminución de la audición, o retardo mental (Robert G. Brooks, Jack Remington. Infecciones en ginecología y obstetricia. Comunicaciones médicas, página 2). Normalmente la toxoplasmosis congénita no da lugar a cataratas, pero si la afección uveal es masiva puede ocasionarla.

Patología. Las lesiones anatopatológicas son muy variables, se observan zonas de necrosis, de calcificaciones y de vasculitis.

En el ojo, el parásito se encuentra primero en los capilares, después en la retina, de donde invade los tejidos vecinos. Las principales lesiones ocurren en retina y coroides.

La vasculitis retiniana segmentaria es frecuente en todas las formas de toxoplasmosis ocular activa y afecta más a las arterias que a las venas. Pueden apreciarse placas amarillentas a lo largo de las ramas mayores del árbol arterial

retiniano. De esta forma han descrito obstrucciones de ramas venosas o arteriales; también puede presentarse una arteritis oclusiva generalizada en los casos de panofalmitis debido a una infección fulminante. La toxoplasmosis ocular fulminante solo se presenta en un pequeño porcentaje de casos.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La toxoplasmosis se considera como la causa más común de uveítis posterior en el hombre y constituye aproximadamente del 30% al 50% de todos los casos. Según Francois 1963 (J. Aparicio Garrido, página 169, Ed. Marban), está presente en el 100% de los casos de toxoplasmosis congénita.

La localización predilecta es el área macular como foco único o con uno o dos focos secundarios. Este signo puede ser neonatal o de aparición retardada. Las lesiones congénitas pueden estar inactivadas después del nacimiento por mucho tiempo, para dar lugar a recidivas tardías, la mayoría de las cuales aparece entre los diez y treinta años. Los dos cuadros más frecuentes de los signos oculares son la microftalmía en su manifestación neonatal y la retinopatía en su manifestación retardada. Los recién nacidos, con toxoplasmosis congénita presentan cicatrices retinianas bien curadas. En el adulto la toxoplasmosis ocular presenta una recurrencia de la enfermedad congénita.

Los pacientes con un ataque inicial de toxoplasmosis refieren moscas volantes y visión borrosa. No hay compromiso del segmento anterior. El examen revela opacidades en el vítreo y una lesión retiniana, blanco-amarillenta, ligeramente sobreelevada, con bordes irregulares, localizada en el polo posterior. La resolución de la lesión lleva a una cicatriz pigmentada. Si la lesión se ubica en la mácula, en el haz papilomacular o en la cabeza del nervio óptico, puede observarse una significativa disminución de la agudeza visual. Estas lesiones curan entre 1 y 6 meses, dejando un área atrófica con proliferación de pigmento en sus bordes. Si no se involucra un área vital, el vítreo se aclara y la visión se normaliza.

Las lesiones recurrentes se desarrollan meses o años después del ataque inicial y se caracterizan por su proximidad a la lesión primaria y se acompaña de fotofobia, dolor, enrojecimiento, moscas volantes y disminución de la visión. El examen revela una uveítis anterior del tipo granulomatosa; al oftalmoscopio podemos observar una retinocoroiditis acompañada de perivasculitis. La resolución de estas lesiones pueden acompañarse de la formación de membranas vítreas que eventualmente pueden retraerse y llevar al desprendimiento de retina.

TOXOPLASMOSIS OCULAR

Los desgarros retinianos suelen tener lugar durante la fase de retinocoroiditis activa, por lo que debe revisarse en forma periódica la periferia de la retina de todos los pacientes con inflamación activa.

Diagnóstico. Laboratorio. Los métodos más empleados son los serológicos para determinación de anticuerpos y de ellos, los más estandarizados y de mayor facilidad técnica son la prueba tintoreal de Sabin-Feldman y la inmunofluorescencia indirecta.

Los dos inmunoglobulinas demostrables en este tipo de reacciones son los IgG y los IgM, lo que sí hay que tener en cuenta es que algunas reacciones son capaces de poner de manifiesto a las IgM o a las IgG o a las dos con predisposición de mayor grado de sensibilidad para una o para otra.

La interpretación no puede ajustarse a unos parámetros tan rígidos, pues hay que tener en cuenta que no solamente debe estimarse las infecciones agudas o recientes, sino también las sobrepasadas y los estados de latencia. Es importante tener en cuenta la evolución de la tasa de anticuerpos ya que una cifra estática puede tener valor epidemiológico, pero para concederle el valor clínico hay que seguir la evolución de los títulos de más anticuerpos y tener en cuenta que estos tardan en aparecer un tiempo variable.

La valoración de los resultados necesita una interpretación muy cuidadosa pues se han visto muchos casos agudos sintomáticos cuya tasa de anticuerpos no ha sobrepasado los títulos que generalmente corresponden a infecciones latentes y asimismo se han visto títulos muy elevados sin la presencia de signos clínicos objetivos ni subjetivos. Lo que demuestra que lo que hay que hacer es seguir la evolución serológica estudiando la curva de anticuerpos y tratar de averiguar qué tipo de inmunoglobulina ha decidido el título.

Sin embargo, podemos tener como pauta lo siguiente:

- a. Títulos inferiores a 1/64 carecen de valor.
- b. Títulos entre 1/64 y 1/500 pueden deberse a infección muy reciente o a contacto pasado con el toxoplasma.
- c. Título entre 1/500 y 1/2.000 debe ser considerado como zona de actividad; puede deberse a infección reciente o sobrepasada, pero la curva de anticuerpos nos dará los datos decisivos.

El diagnóstico serológico de la infección congénita en el recién nacido es a menudo difícil porque los anticuerpos maternos IgG traspasan la barrera placentaria, dando lugar a títulos positivos en el neonato sin que esto refleje una infección. Los anticuerpos transmitidos por vía materna desaparecen progresivamente a razón de la mitad del título serológico cada mes. Por lo tanto es necesario poner de manifiesto anticuerpos de precoz aparición y que no pueden atravesar la barrera placentaria, por su elevado peso molecular, como son los IgM.

Títulos iguales o superiores a 1/10 se los debe considerar como válidos, ya que la evolución de los IgM desde su aparición es relativamente poco elevada y muy aguda con rápido ascenso, escasa o nula meseta y rápido descenso.

La sospecha de que en la toxoplasmosis hacían acto de presencia las inmunoglobulinas IgM, fue expuesta por Remington en 1966 haciendo así lo que se conoce con el nombre de test de Remington.

De esta forma un hallazgo de anticuerpos IgM específicos para toxoplasma en el neonato es diagnóstico de infección congénita. Hay que tener en cuenta que la presencia de estos anticuerpos maternos IgG en el feto, pueden suprimir la capacidad del mismo para producir anticuerpos IgM, por lo que se debe realizar exámenes repetidos del suero del niño recién nacido en el que se sospeche desde el punto de vista clínico una infección por toxoplasma y en el cual, las pruebas iniciales no demostraron anticuerpos IgM específicos.

Una forma de diagnosticar la toxoplasmosis ocular es fundamentalmente la exploración del humor acuoso, comparando la proporción de anticuerpos en la sangre y en el humor acuoso y si la producción de anticuerpos es mayor en el humor acuoso que en la sangre, podemos deducir que hay una producción de anticuerpos es mayor en el humor acuoso, y que por lo tanto estamos en presencia de una toxoplasmosis ocular.

Otro concepto importante es que siendo la toxoplasmosis ocular una infección localizada, no estimula el desarrollo de anticuerpos, por lo tanto, no debe esperarse una elevación de los títulos y no hay necesidad de repetir las pruebas sanguíneas, buscando elevación en los títulos. En la toxoplasmosis ocular según el doctor Schlaegel, lo importante es la positividad del título, ya que esto significa que el paciente ha tenido infección en el pasado y que su problema ocular puede deberse a toxoplasmosis.

Tratamiento. Hay que tener presente que los medicamentos más usados para combatir la toxoplasmosis, como son: las sulfamidas, la pirimetamina y

TOXOPLASMOSIS OCULAR

spiramicina, tienen un efecto parcial, ya que actúan sobre el trofozoito y no tienen acción sobre los quistes tisulares. Un medicamento más recientemente empleado, la clindamicina, tiene acción tanto sobre los trofozoitos como sobre los quistes tisulares.

Sulfamidas. Los más importantes, ya que debido a su capacidad de penetración pueden actuar dentro de las células son: la sulfadiazina, la sulfameracina y la sulfametazina. El ciclo de tratamiento es de 21 días. Las llamadas triple sulfa tienen una acción inmediata (sulfadiazina) una de acción semi-retardada (sulfametazina) y otra de acción prolongada (sulfametoxipiridacina), cubren todas las posibilidades ya que actúan sobre el parásito que está dentro de la célula y del que está en tránsito, pero no actúan sobre los quistes tisulares. El ciclo de tratamiento es de 1-3 meses.

Los efectos secundarios que se pueden producir por el empleo de las sulfamidas son: anemia hemolítica, agranulocitosis, púrpura trombocitopénica y cristaluria, para neutralizar esta última se debe alcalinizar la orina (bicarbonato de sodio) y mantener una buena diuresis.

Pirimetamina. Su efecto es más evidente sobre las cepas virulentas que sobre las poco virulentas y es nulo frente a los quistes tisulares de cualquier cepa. Tiene efecto teratogénico y está contraindicado en el embarazo. Otro efecto secundario es su acción inhibidora sobre la médula ósea, por lo que es aconsejable administrar simultáneamente ácido fólico 3 mg, dos o tres veces por semana, o ácido fólico 5 mg, dos o tres veces por semana y efectuar una rigurosa vigilancia hematológica y suspender la medicación cuando se inicien signos de depresión medular. Generalmente las alteraciones hematológicas regresan espontáneamente al suspender el tratamiento.

Su indicación clara y precisa está en las formas agudas graves donde la vida del paciente corre peligro, pero no se justifica su empleo en las formas agudas no graves y peor en las latentes donde es ineficaz. El ciclo de tratamiento es de 21 días.

Spiramicina. Es un antibiótico que no es tóxico que se tolera y se absorbe bien por vía oral, que se deposita en los tejidos desde donde ejerce su acción sobre los zoitos. No tiene acción frente a los quistes tisulares.

Se ha demostrado que asociado a las sulfamidas su acción se potencializa.

Su indicación básica es en mujeres que adquieren toxoplasmosis durante la gestación, ya que no es teratogénica. El tratamiento dura de 30-45 días.

Clindamicina. Es un antibiótico que tiene acción sobre los zoitos y sobre las formas quísticas tisulares. Su efecto secundario es el de producir una colitis pseudomembranosa. Combinando el tratamiento con el de una sulfa triple, se desarrolla un clostridium que es el antídoto parcial de la clindamicina. También se puede emplear vancomicina con antídoto.

Se la emplea por lo general en las formas oculares. La duración del tratamiento es de 30 días.

Minociclina. Se encuentra en fase experimental.

Trimetoprin-Sulfametoxazol. Se la ha empleado en el tratamiento de la toxoplasmosis adquirida con buenos resultados. Es una droga menos tóxica a la célula humana que la pirimetamina.

El trimetoprin solo no tiene efecto contra el toxoplasma, pero combinado sí, al parecer por efecto principal del sulfametoxazol, tiene la ventaja de que se emplea la medicación cada doce horas y su ciclo puede durar de 1-3 meses.

Corticosteroides. Debemos tener presente que debido al carácter inmunodepresor de estos medicamentos un tratamiento indiscriminado puede poner en actividad una infección latente. Su uso está indicado en las corio-retinitis recidivantes, en las que producen inflamaciones del vítreo y en las que se asientan en la región macular.

Criopexia. Fotocoagulación con laser. Se ha propugnado la criopexia transescleral y la fotocoagulación laser para el tratamiento de la toxoplasmosis ocular. La justificación teórica que permite el uso de estas modalidades terapéuticas es de que tanto la coagulación como la energía del laser destruyen los trofozoitos y los quistes. La criopexia transescleral en la toxoplasmosis debe usarse en los pacientes con retinocoroiditis periférica activa y vitreitis intensa, en los que el tratamiento médico ha sido parcialmente efectivo o está contraindicado. La fotocoagulación con laser debe reservarse para los casos más graves de retinocoroiditis posterior que lo han curado con el tratamiento médico o cuando hay problemas de alergia o por toxicidad de la droga.

TOXOPLASMOSIS OCULAR

BIBLIOGRAFIA

1. AMATO NETO: *Tratamento da toxoplasmose adquirida, forma linfoglandular*. Rev. Soc. Brasil. Med. Trop. págs. 3-18, 1969.
2. AMATO NETO: *Toxoplasmosis: aspectos clínicos, diagnósticos, terapéuticos y profilácticos*. Rev. Paul. Med. 77, No. 4, 151-56, 1971.
3. APARICIO, J: *Toxoplasmosis*. Ed Marban, págs. 169-170, 1978.
4. BALLESTER FERRERES, J. y BALLESTER FERRERES, F.: Arch. So. Esp. Oftal. 39.10, 1097-1106, 1979.
5. BOYD, E.: invitado y consultor especial: SCHLAEGEL, T.: *Nuevos conceptos en el diagnóstico y manejo de la toxoplasmosis ocular y el presumible síndrome de histoplasmosis ocular*. Highlights of ophthalmology 9:4, 1981.
6. BROOKS, R. y REMINGTON, J.: *Infecciones en ginecología y obstetricia*. Comunicaciones médicas. Tema: Toxoplasmosis y el embarazo. Volumen III, No. 6: 1-6 Nov. 1984.
7. DOMART, A., ROBINEU, M., CARBON, C.: *La toxoplasmose adquire*. La nouvelle presse medicale 3 Feurier 2, No. 5, 271-338, 1973.
8. FRIEDMAN, LUNT, HENLEY: *Uveitis diagnóstico y tratamiento*. Ed. Med. Panamericana, págs. 93-95, 1984.
9. KIMBALL, A. C. KEAN, B. H. and FUCHS, F.: *Congenital toxoplasmosis*. A. prospective study of 4.048 obstetric patients. Amer. J. Obst y Gxm. 111: pág. 211, 1971.
10. MEYER, A.: *Meningitis toxoplasmótica*. Therapie woche. 1971-21, 2165-8.
11. MORALES, C. M., CEDILLO, R. R.: *Dificultades en el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis*. Bol. Med. Hosp. Infant. (Mex.) 39: 361-366, 1982.
12. NAUT, DESMONTS, G. and REMINGTON, J. S.: *IgM Euzyne-linked immunosorbent assay test for the diagnosis of congenital toxoplasma infection y pediatrics*. 98: 32-36, 1981.
13. REMINGTON & KLEIN: *Infections diseases of the fetus & newboru infant* 1983 W. B. Sanders Company 235-234 in chapter 5 "Toxoplasmosis".
14. STADTSBAEDER, S., CALVIN, M. CL.: *Preval. L'association trimethoprim + sulfamethoxazole au curs de la toxoplasmose. Experimentale chez la souris*. Acta clínica Bélgica 28. No. 1 34-39, 1973.
15. TUBA, MILSTEIN KUSCHNAROFF, TAKEDA, K, AYROZA CALBAO, P. A., CORTEZ PESSOA, M., VILLELA LOMAR, A.: *Nota previa a respeito de nova droga usada no tratamento de toxoplasmose*. A folma Medica, Outubro 1973, Vol. 67, No. 4. 43-47.