

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/237749017>

Revisión de la prevención y tratamiento de la toxoplasmosis ocular

Article · January 2004

CITATIONS

11

READS

9,466

3 authors, including:



[Xavier Valldeperas](#)

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

39 PUBLICATIONS 216 CITATIONS

SEE PROFILE

Revisión de la prevención y tratamiento de la toxoplasmosis ocular

A. Pardo
J. Callizo
X. Valldeperas

Hospital Universitario
Juan XXIII
Servicio
de Oftalmología
Tarragona

Resumen

La Toxoplasmosis Ocular (TXO) es la causa más frecuente de uveítis posterior de etiología conocida. El tratamiento en pacientes inmunocompetentes está justificado, a pesar de que no hay estudios actuales que demuestren el beneficio del mismo. Por el contrario, el tratamiento es obligado en inmunodeprimidos siendo necesario además, una terapia de mantenimiento para evitar la recaída hasta que se produzca la recuperación inmune. La mujer embarazada debe tratarse según la pauta descrita en el artículo. Los fármacos actuales van dirigidos contra la lesión activa, y son incapaces hoy día de evitar las recurrencias. Están surgiendo nuevos fármacos y combinaciones de los mismos, con eficacia similar y menores efectos adversos, además de buena tolerancia a largo plazo. El uso de corticoides está justificado en inmunocompetentes en ciertos casos.

La mejor actuación contra la TXO consiste en la prevención de la infección. **La profilaxis secundaria en inmunocompetentes es una nueva estrategia que puede tener buenos resultados.**

Resum

La Toxoplasmosi Ocular (TXO) és la causa més freqüent d'uveítis posterior d'etiologia coneguda. El tractament en pacients immunocompetents està justificat, tot i no haver-hi estudis actuals que demostrin el seu benefici. Pel contrari, el tractament és obligat en immunodeprimits, essent necessària, alhora, una teràpia de manteniment per evitar recaigudes fins la recuperació immune. La dona gestant ha de ser tractada segons la pauta descrita posteriorment. Els fàrmacs actuals van dirigits contra la lesió activa, i són incapaços avui en dia d'evitar les recurrències. Estan apareixent nous fàrmacs i combinacions amb similar eficàcia i menors efectes adversos, alhora que una bona tolerància a llarg termini. El tractament no mèdic podria emprar-se en casos d'intolerància o no resposta a la teràpia mèdica. La millor estratègia contra la TXO rau en la prevenció de la infecció. La profilaxi secundària en immunocompetents és una nova estratègia que pot tenir bons resultats.

Summary

Ocular Toxoplasmosis (OTX) is the most common etiology of posterior uveitis. Treatment is justified in immunocompetent patients, though there are no actual studies that prove its benefit. Nevertheless, treatment is compulsory in immunodepressed patients, and also a maintenance therapy to avoid relapses until the patient gets immune recovery. Pregnant women have to be treated based on the guidelines described later. Actual drugs go against active lesions, are unable to avoid relapses. There are some new drugs with similar efficacy and less secondary effects, and good long term tolerance. The use of corticosteroids is needed in immunocompetent patients in some cases. The best strategy against OTX is the prevention of the infection. Secondary prophylaxis in immunocompetent patients it's a new way, which may have good results.

Introducción

La toxoplasmosis ocular (TXO) es una enfermedad producida por el parásito *Toxoplasma gondii*. Es la

causa más frecuente de uveítis posterior de etiología conocida. **El curso de la enfermedad en adultos inmunocompetentes es de forma usual asintomático y autolimitado de 6 a 8 semanas.** Por el contrario, en inmunodeprimidos la enfermedad progresa sin tra-

Correspondencia:
Augusto O. Pardo Saíz
Servicio de Oftalmología
Hospital Universitari
Joan XXIII
Dr. Mallafré i Guasch, 4
43007 Tarragona
E-mail: aops@telefonica.net

tamiento y recae si es retirado. El deterioro visual ocurre si se afecta la mácula por la necrosis o por secuelas de la inflamación.

El tratamiento sigue teniendo su pilar en la combinación de pirimetamina y sulfadiazina, pero han ido apareciendo nuevas pautas de tratamiento que parecen igual de eficaces y con bastantes menos efectos adversos, las cuales describiremos a continuación. No obstante, la prevención de la infección es el principal objetivo con este parásito tan ubicuo y, dado que se conoce bastante sobre su ciclo vital, describiremos las medidas para prevenirla.

Ciclo vital

El parásito está ampliamente distribuido por todo el mundo, con muchos huéspedes, siendo el gato el definitivo y el hombre uno de los intermediarios. Pre-

senta tres formas según el estadio evolutivo, esporozoito (ooquiste), taquizoito y bradizoito (quiste tisular)¹.

El ooquiste, que contiene los esporozoitos, es el producto de la reproducción sexual que ocurre sólo en el intestino del gato y que libera por la materia fecal, siendo infectantes a las 24-48 horas. Altamente resistente y responsable de la infección al gato, a otros animales y al hombre por diferentes mecanismos.

El taquizoito aparece tras la ingestión del ooquiste y es la forma proliferativa en gatos o huéspedes intermediarios (el hombre y otros animales), presente en la forma aguda de la infección, que se multiplica de forma rápida y asexual, en el citoplasma celular. Se extiende por circulación sanguínea y linfática hasta los diferentes órganos diana. Es susceptible a jugos gástricos y diversas drogas antiparasitarias. El taquizoito causa enfermedad inflamatoria destructiva tisular.

El bradizoito se forma a partir del taquizoito, siendo una forma poco activa, permaneciendo en forma de quistes tisulares, que es infeccioso al ser ingerido. Cuando el bradizoito se transforma de nuevo en taquizoito se reactiva la enfermedad. El bradizoito no estimula inflamación, es silente.

A pesar de que en la mayoría de casos la primoinfección pasa desapercibida, causa una gran morbimortalidad, siendo la tercera causa de muerte relacionada con la comida y, a nivel ocular, pudiendo causar ceguera.

Epidemiología

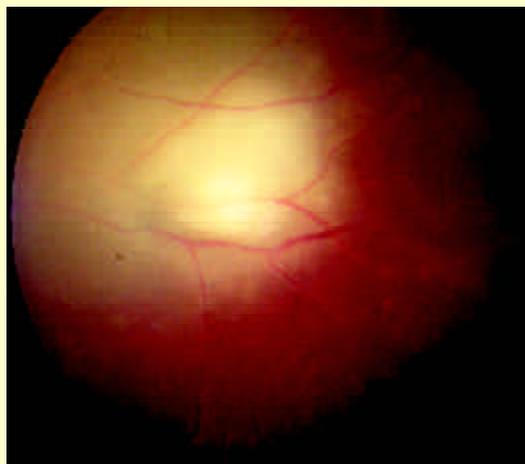
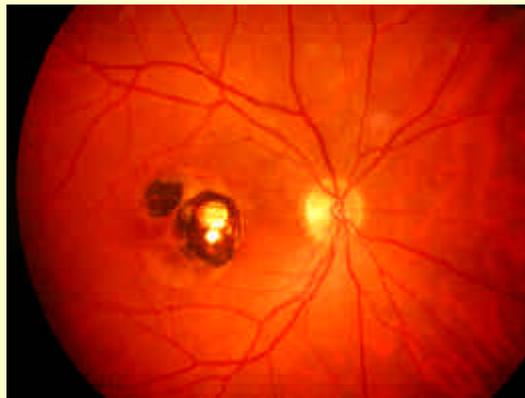
La prevalencia de la infección en la población es de un 22% (anticuerpos IgG positivos), aumentando con la edad¹. Sin embargo, los datos varían según regiones y población. Así, la seroprevalencia positiva entre mujeres embarazadas en París es del 67% y, en algunas zonas del sur de Brasil, la seroprevalencia en los niños alcanza el 98%.

La incidencia estimada de la retinocoroiditis toxoplásmica (RCT) activa es de 0,4 casos/100.000 hab/año, con una prevalencia de unos 3 casos por 100.000 habitantes.

Se considera que el riesgo de retinocoroiditis (RC) después de infección prenatal es de un 20% hasta los seis años.

En la infección postnatal, el riesgo de RC es más bajo, estimando que la proporción de individuos infectados que tienen o tendrán afectación ocular es del 2%.

Figura 1.
Figura 1a. Cicatriz macular de Toxoplasmosis congénita en la imagen de la izquierda
Figura 1b. A la derecha un RCT activa en infección adquirida postnatal de un adulto



Orígenes de infección

La infección congénita se adquiere vía transplacentaria. La mayoría de los casos de infección congénita se producen en el tercer trimestre del embarazo, sin embargo el desarrollo de la enfermedad es menos frecuente. La infección del embrión en el primer trimestre es menos frecuente pero, en caso de producirse, la enfermedad se desarrolla con mayor frecuencia y, habitualmente, con consecuencias fatales.

La infección postnatal se produce por ingestión de quistes tisulares en carne poco cocinada o cruda, o por ingestión de ooquistes procedentes de las heces de gatos que se localizan en verduras no bien lavadas, agua mal potabilizada, tierra y otros. Se duda sobre la vía inhalatoria como fuente de infección. Actualmente, se considera que la infección postnatal es mucho más frecuente de lo que habitualmente se pensaba. En Francia, alrededor de un 35% de pacientes con TXO tiene infección adquirida postnatal.

No hay en la actualidad técnicas serológicas definitivas que puedan diferenciar entre pacientes con infección congénita y adquirida postnatal remota, aunque parece que niveles plasmáticos elevados de Interleukina-2 podrían ser un indicador de infección postnatal.

Las recurrencias son causadas por liberación del parásito a partir del quiste tisular en la retina, o diseminación de un tejido no ocular e, incluso, se piensa que puede haber reinfección del huésped. El riesgo de recurrencias es mayor durante el primer año tras un episodio de RCT activa (21%), con un 27% de recurrencias a los dos años.

Se considera que la necrosis tisular es debida, sobre todo, a la proliferación del parásito, mientras que la hipersensibilidad a los antígenos toxoplásmicos son responsables de la inflamación y complicaciones asociadas.

Clínica y diagnóstico

De forma habitual, la primoinfección de la TX es asintomática, a lo sumo con un cuadro pseudogripal con adenopatías.

La RCT es una retinitis con coroiditis reactiva granulomatosa. Puede asociar vitritis y/o uveítis anterior. En los pacientes inmunocompetentes suele aparecer un único foco de enfermedad activa retiniana, mientras que los inmunodeprimidos pueden tener múltiples focos activos en uno o ambos ojos. También en estos pacientes, y en pacientes ancianos, son más frecuentes grandes lesiones que pueden hacer con-

fundir el cuadro con una retinopatía necrotizante herpética².

En cuanto a la localización retiniana, en la TX congénita es más frecuente la afectación macular (60%) que en los casos de infección postnatal (40%) (Figuras 1a y 1b). Esta diferencia podría estar relacionada con infección en un estadio temprano del desarrollo retiniano, favoreciendo la afectación macular.

El diagnóstico clínico suele ser suficiente. El examen serológico muestra en primoinfección de inmunocompetentes, la presencia de IgM y aumento notable de las IgG con concentración máxima entre las 4-8 semanas. En pacientes inmunodeprimidos, o en las recurrencias en inmunocompetentes, la TXO no presenta en suero IgM ni aumento de IgG.

Factores relacionados con la severidad de la enfermedad

Huésped

- *Edad.* El 80% de episodios de TXO se dan en pacientes entre 15 y 45 años, lo que podría explicarse por la disminución de las recurrencias con el tiempo. Sin embargo, se considera que los pacientes ancianos tienen un riesgo más alto de desarrollar enfermedad ocular siguiendo a una infección reciente. Así, en un estudio de Bosch-Driessen (2002), se observa que la mayor parte de pacientes con TXO y evidencia de infección reciente son ancianos. También, los pacientes con lesiones retinianas primarias tienen más edad que aquellos con lesiones recurrentes. Además, los pacientes ancianos suelen tener una enfermedad ocular más severa, en términos de lesiones más grandes, lesiones activas múltiples y enfermedad prolongada.
- *Estado inmune.* Las defensas inmunes son importantes para controlar la enfermedad. En pacientes inmunodeprimidos la enfermedad es más extensa y las lesiones se suelen reactivar al dejar el tratamiento. No hay estudios que relacionen de forma clara tipos de HLA y algún aspecto de la enfermedad.

Parásito

Los análisis genéticos muestran que la gran mayoría de parásitos aislados en Norte América y Europa son de tres tipos: I, II, y III. El tipo II es el más común (70%), probablemente por ser el más infeccioso por vía oral. En cambio, el tipo I parece ser el que produce enfermedad más severa.

Se están desarrollando técnicas que permiten, mediante estudio serológico, determinar el tipo de parásito infectante para orientar a una terapia más o menos agresiva.

Los esporozoitos contenidos dentro de los ooquistes parecen ser más virulentos que los quistes tisulares, siendo más resistentes a los enzimas digestivos.

Prevención

Prevención de la infección

La prevención de la infección es el medio más efectivo para reducir la morbilidad por la TXO. Las medidas deben ir dirigidas a evitar la ingestión de ooquistes y quistes tisulares. Otro aspecto que se está investigando es el desarrollo de una vacuna que administrada a los gatos interrumpa el ciclo de vida del parásito.

Durante muchos años la prevención ha sido dirigida sobre todo a mujeres embarazadas, pero puesto que hoy día se considera que la infección postnatal adquirida es bastante frecuente, debe aplicarse la prevención a toda la población.

Para evitar el contagio por los ooquistes, debemos tratar y controlar el agua de bebida. Las plantas potabilizadoras eliminan del agua los ooquistes de forma efectiva, por lo que el cuidado debe tenerse, sobre todo, con cualquier agua sospechosa de no estar tratada y poder estar contaminada con los ooquistes. Debemos lavar bien las frutas y verduras y, en general, evitar contacto con objetos o productos que puedan estar contaminados con heces de gatos. Se aconseja cambiar el cajón del gato a diario, pues los ooquistes son infectantes a las 24-48 horas. Las labores de jardinería comportan un alto riesgo, sobre todo en embarazadas, debiendo usar guantes y lavarse posteriormente. Un método de destrucción de los ooquistes es mediante la radiación alfa, a niveles iguales o superiores a 0'25 kGy.

Para evitar el contagio con los quistes tisulares se debe evitar tomar carne cruda o muy poco hecha, o bien tratarla previamente mediante congelación desde -12° un mínimo de tres días³, hasta -20°C durante un mínimo de 24 horas, cocinarla a un mínimo de 66°C, temperatura que aún permite un color sonrosado de la carne, o usar radiación gamma (5 kGy). Debemos evitar el consumo de huevos crudos y leche no pasteurizada.

La transfusión de sangre es otro modo de transmisión, de manera que las personas seropositivas de-

ben ser excluidas como donantes de sangre u órganos a personas seronegativas.

Todas estas medidas de prevención son de especial importancia en mujeres seronegativas, embarazadas o en edad de tener hijos.

Se podría plantear incluso, tratar todos los casos de TX sistémica aunque sean leves, ya que podríamos evitar una TXO en el futuro.

Profilaxis primaria

El *Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX)* está indicado en pacientes SIDA como profilaxis primaria y secundaria de neumonía por *P carinii*, pero a su vez protege frente a *T gondii*. Es administrado de forma intermitente a largo plazo (3 veces a la semana), mostrando eficacia y buena tolerancia.

Profilaxis secundaria

En pacientes inmunocompetentes, la prevención de las recurrencias tras el episodio activo de RCT, es una nueva estrategia de tratamiento que puede tener un papel importante en el futuro. Así, Silveira y asociados mostraron en un estudio, reducción de las recurrencias de TXO en pacientes en el sur de Brasil a los que se les daba *TMP/SMX* de forma intermitente a lo largo de 20 meses. En otro trabajo, Kopec⁴ en Nueva York, consigue evitar las recurrencias con el mismo fármaco administrado 2 veces al día durante 18 meses. Para aplicar la profilaxis secundaria es recomendable identificar a los pacientes en mayor riesgo de recurrencias, y determinar el periodo de mayor riesgo para la reactivación.

En pacientes SIDA o inmunodeprimidos por otras causas, donde la retirada del fármaco se sigue de forma habitual con recaída de la enfermedad, se requiere un tratamiento de mantenimiento hasta que mejore su estado inmune.

La fotocoagulación láser alrededor del foco de RCT siguiendo al tratamiento antibiótico ha sido evaluado retrospectivamente, no apreciándose una disminución de las recurrencias. Ello se debe a la posible existencia de quistes en zonas de retina con apariencia normal.

Tratamiento

Varios fármacos disponibles han mostrado eficacia contra el taquizoito de *T gondii*: *Pirimetamina*, *Sulfa-*

diazina, TMP/SMX, Espiramicina, Clindamicina, Minociclina. El quiste tisular, sin embargo, es resistente a todos estos compuestos, por lo que no previenen las recurrencias.

Han surgido nuevos fármacos como la Atovacuona y Azitromicina, que tienen eficacia *in vitro* e *in vivo* también contra el bradizoito del quiste tisular, consiguiendo reducir el número de quistes tisulares en modelos animales, pero la terapia a corto plazo de estos fármacos no ha logrado prevenir las recurrencias en seres humanos.

La TXO es, en pacientes inmunocompetentes, una enfermedad autolimitada, de manera que cura sin tratamiento en 6 a 8 semanas. Sólo existen tres ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y con grupo placebo, en pacientes adultos inmunocompetentes con TXO. Ninguno de estos ensayos confirmó que la terapia con fármacos a corto plazo sea efectiva en la RCT activa, aunque tampoco pudo demostrar que no fuera beneficiosa⁵. Así las cosas, se podría considerar que estos resultados pueden ser reales, o ser incorrectos por una mala metodología del ensayo (duración limitada del mismo, ausencia de medición visual fuera del episodio agudo) o pautas de tratamiento inadecuadas (dos ensayos realizados hace 35 años). Otros autores han encontrado en estudios no aleatorizados, relación entre el tratamiento con Pirimetamina/Sulfadiazina y reducción del tamaño de la lesión, aunque no se demuestra que el tratamiento reduzca la duración de la enfermedad.

Sin embargo, esta ausencia de beneficio demostrado en seres humanos inmunocompetentes, contrasta con la alta efectividad del tratamiento en los animales en términos de reducción de la mortalidad, así como en seres humanos inmunodeprimidos, como los pacientes SIDA con RCT activa crónica.

Así, la mayoría de especialistas en uveítis coinciden en que el tratamiento para la TXO en inmunocompetentes está justificado, aunque no se haya demostrado su eficacia, ni tampoco haya consenso con respecto a la mejor pauta de tratamiento. El tratamiento estaría indicado en casos en que esté amenazada la visión como lesiones dentro de la arcada temporal, lesión contigua al nervio óptico o vasos retinianos grandes, lesión que produzca gran hemorragia, respuesta inflamatoria fuerte con caída de visión en dos líneas o más. Indicación relativa serían las recurrencias que provocan opacidades vítreas. En el resto de casos, sobre todo en RC periféricas con poco componente inflamatorio, no sería necesario dar tratamiento. En un estudio de Holland GN sobre el tratamiento de la TXO por especialistas en uveítis,

observa una tendencia a tratar más casos y de forma más agresiva en el 2001 que en 1991, con un 15% de oftalmólogos que tratan todos los casos independiente del aspecto clínico⁶.

Por otra parte, si se pudieran desarrollar tests serológicos que determinen de forma fácil el tipo del parásito, y se confirmara que ciertos tipos producen enfermedad ocular más severa, las decisiones para tratamientos más agresivos y tóxicos se harían de manera más racional.

En cambio, la RCT en pacientes inmunodeprimidos no parece ser una enfermedad autolimitada, y las lesiones continúan creciendo sin tratamiento. En estos pacientes, el tratamiento es obligado y claramente beneficioso. Además, suele ser necesario un tratamiento de mantenimiento para prevenir las recaídas, hasta que mejore su estado inmune.

Fármacos antitoxoplasma

La *pirimetamina* (Daraprim® cp25 mg 30cp, 3 euros) es una diaminopirimidina, que inhibe la enzima ácido dihidrofólico reductasa bloqueando el paso de ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico, provocando errores en la división nuclear. Se absorbe de forma rápida a nivel gastrointestinal por su solubilidad lipídica y es capaz de entrar en la mayor parte de las células del organismo. Atraviesa la barrera hemato-cerebral consiguiendo una concentración del 25% de la del plasma. Su vida media es de 2 a 3 días. Tiene acción sinérgica con las sulfonamidas operando en diferentes pasos bloqueando de forma secuencial la síntesis de ácido nucleico.

Debido a los efectos adversos sobre el sistema hematopoyético (supresión sobre la médula ósea) deben hacerse controles semanales de plaquetas y células blancas, y asociar ácido fólico que puede usar el ser humano pero no el parásito. No debe darse ácido fólico, ya que puede utilizarlo el parásito y estaríamos anulando el efecto de la medicación anti-toxoplasma.

La *sulfadiazina* (Sulfadiazina® Reig Jofre cp. 500 mg, env. 20 cp. 2,31 euros) es un antiinfeccioso bacteriostático del grupo de las sulfamidas. Es un análogo estructural y antagonista competitivo del ácido paraaminobenzoico (PABA) impidiendo su utilización para la síntesis de ácido fólico. Con el uso de la sulfadiazina debe tomarse bastante líquido o bicarbonato sódico para alcalinizar la orina y disminuir el riesgo de cristaluria y bloqueo del tracto urinario. Son también frecuentes las reacciones alérgicas, sobre todo en individuos infectados por el

VIH. Debe suprimirse la sulfadiazina si existe rash en piel, cristaluria, albuminuria o hematuria.

La *clindamicina* (Dalacin® 300 mg 24 cápsulas; 8,31 euros) es un antibiótico del grupo de las lincosamidas, con acción bacteriostática. Interfiere en la síntesis de las proteínas por bloquear la transpeptidación. Dada la alta liposolubilidad de la clindamicina, penetra de forma rápida el ojo, pero no atraviesa o muy poco la barrera hematocefal. A pesar de que en estudios animales, la clindamicina reduce el número de quistes tisulares, no ha conseguido reducir las recurrencias en seres humanos. Como efecto adverso destacado, puede dar lugar a la colitis pseudomembranosa, lo cual hace que haya disminuido su uso en los últimos años, aunque sigue siendo el agente suplementario o alternativo más popular, en el tratamiento de enfermedad severa o persistente.

La *azitromicina* (Zitromax® 500 mg 3 comprimidos; 16,51 euros) es un antibiótico macrólido perteneciente al grupo de los azálidos. Químicamente deriva de la inserción de un átomo de nitrógeno en el anillo lactona de la eritromicina. Actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50S del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos. Penetra la barrera hemato-ocular y hemato-cerebral. Tiene actividad quisticida, pero no ha conseguido disminuir las recurrencias en seres humanos. Presenta pocos y leves efectos adversos, tanto en adultos como en niños, que junto a su eficacia la convierten, administrada junto a la pirimetamina, en una muy buena alternativa al tratamiento estándar⁷.

El *trimetoprim/sulfametoxazol* (TMP/SMX), (Gobens trim® 40 comprimidos 400/80; 2,73 euros; Septin "norm" 400/80 20 compr.; 2,22 euros.; Septin "forte" 800/160 50 compr.; 8,22 euros) actúa interfiriendo varios pasos de la biosíntesis bacteriana de ácido folínico. El sulfametoxazol es un antiséptico bacteriostático de amplio espectro, análogo estructural del ácido p-aminobenzóico (PABA), que inhibe la síntesis bacteriana de ácido dihidrofólico por competición con el ácido para aminobenzoico (PABA). La trimetoprima es una base débil lipófila bacteriostática, estructuralmente relacionada con la pirimetamina. Se une e inhibe reversiblemente la enzima dihidrofolato reductasa bacteriana, bloqueando selectivamente la conversión del ácido dihidrofólico a su forma funcional, el ácido tetrahidrofólico. Tiene, por tanto, la ventaja de que combina en un sólo comprimido, un inhibidor de la dihidrofolato reductasa y una sulfonamida. Además es bien tolerado incluso en administración crónica.

Su uso en la TXO ha aumentado bastante en los últimos años, en parte también por su éxito para el tratamiento y prevención de la encefalitis toxoplásmica en pacientes SIDA. Sin embargo, algunos estudios indican que puede ser menos efectiva que la combinación de pirimetamina y sulfadiazina.

Por contener una sulfamida, no se aconseja su uso cuando el paciente ha presentado previamente alergia a la sulfadiazina.

La *espiramicina* (Rovamycine® 1500000 ui. 24 comprimido; 3,83 euros) es un antibiótico del grupo de los macrólidos, con acción bacteriostática. En un estudio de Fajardo y asociados, la espiramicina parecía ser menos efectiva que la combinación de pirimetamina y sulfadiazina, en el tratamiento de la TXO. Su uso principal es en mujeres embarazadas con toxoplasmosis, sobre todo en las primeras 16 a 20 semanas de gestación. Se acumula a altas concentraciones en la placenta pudiendo prevenir la extensión de la infección al feto. La dosis de espiramicina son 4cp en 2-3 tomas del compuesto Rovamycine 1500000 ui. 24 comprimidos.

La *atovacuna* (Wellvone 750 mg/ml susp. 240 ml; 437,65 euros) es una hidroxinaftoquinona, antiprotozoario y antimalárico. Atovacuna pertenece a una nueva clase terapéutica con un nuevo mecanismo de acción. Es un inhibidor potente y selectivo de la cadena de transporte de electrones mitocondrial en eucariotas y en una serie de protozoos parásitos. El lugar de acción parece ser el complejo citocromo bc1 (complejo III). Probablemente el efecto metabólico fundamental de tal bloqueo es la inhibición de la síntesis de ácido nucleico y ATP. Presenta una potente actividad frente a los protozoos, tanto *in vitro* como en modelos animales, particularmente frente al protozoo parásito semejante a un hongo, *Pneumocystis carinii* (CI50 0,1-1 µg/ml), pero también contra *T gondii*.

Su farmacocinética se caracteriza por pobre biodisponibilidad debiendo tomarse con las comidas, excreción por heces, vida media de eliminación prolongada (50-70h). Presenta pocos y leves efectos adversos, con buena tolerancia en administración a largo plazo. Los efectos adversos más comunes incluyen rash maculo-papular, trastornos gastrointestinales y fiebre.

A pesar de su acción quisticida, demostrada en animales, no ha conseguido disminuir las recurrencias en seres humanos.

En estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* sobre animales (Romand, 1993)⁸, no se ha observado que la asociación a la atovacuna de pirimetamina,

sulfadiazina, minociclina o claritromicina consiga mejores resultados, observándose incluso un efecto antagonista significativo con la pirimetamina.

El fármaco parece ser una alternativa válida en el tratamiento de la TX, sobre todo, en ciertas situaciones como la toxoplasmosis cerebral en pacientes SIDA observándose una relación positiva entre la concentración sanguínea y el rango de supervivencia. Además, dado su buena tolerancia y pocos efectos adversos, se puede utilizar en tratamiento de mantenimiento prolongado en pacientes inmunodeprimidos.

En la TXO parece ser al menos tan efectiva como el tratamiento estándar, con la ventaja de menores efectos adversos y el uso de un solo fármaco⁹. El inconveniente es que es bastante más costoso que otros fármacos usados en el tratamiento de la TX. La posología habitual es de 750 mg tres a cuatro veces al día durante tres meses.

Uso de los corticoides

Existe reacción de hipersensibilidad a los antígenos del toxoplasma, que juega un papel en la patogenia de la enfermedad por lo que los corticoides son usados en determinadas situaciones¹⁰. De forma habitual se usan en casos de amenaza a la visión como lesiones en o cerca de la mácula, haz papilomacular y papila, así como en casos de inflamación intensa.

Siempre deben administrarse junto el tratamiento antibiótico específico para prevenir la proliferación del taquizoito con la subsiguiente necrosis tisular. El uso de corticoides sin antibiótico provoca una RC extensa y muy destructiva. Esto puede suceder si no se sospecha la enfermedad como en retinitis atípicas, sobre todo, en ancianos.

Se suelen dar entre las 12 y 48 horas tras el comienzo de la terapia antibiótica específica, a dosis de 1-1,5 mg/kg/día durante 4-5 días para a continuación disminuir la dosis de forma progresiva hasta suspenderlos sobre la cuarta semana. Algunos autores continúan la terapia antibiótica al menos dos días tras suspender los corticoides. No se aconsejan los corticoides periorbitales por el riesgo de profunda inmunosupresión local con proliferación subsiguiente del taquizoito.

Los corticoides tópicos son recomendados en presencia de uveítis anterior.

Pautas de tratamiento farmacológico

No hay, hoy en día, un fármaco o combinación de fármacos que se haya mostrado superior en el tratamiento de la TXO.

Toxoplasmosis en adulto inmunocompetente

A continuación se describen diferentes pautas de tratamiento de mayor a menor popularidad o uso, según estudio de Holland GN en 2002, entre especialistas en uveítis. No se describen todos pues son unas 24 pautas en total. Un 30% de oftalmólogos usan un solo antibiótico, siendo en este caso, la clindamicina el más usado. La duración media de los tratamientos fue de unos 35 días, con intervalo entre 14 y 90 días, basado en factores clínicos.

Pauta clásica (triple terapia)

1. Pirimetamina, de 50 a 100 mg oral durante 1 a 2 días consecutivos como dosis de carga, seguido por 25-50 mg oral al día, durante 4 semanas. En el caso de dar 50 mg/día se dan 25 mg cada 12 horas.
2. Sulfadiazina, 2 g oral como dosis de carga, seguido por 1 g oral 4 veces al día, durante 4 semanas.
3. Ácido fólico, 3 mg intramuscular 2 veces a la semana, u oral 3 a 5 mg, 3 veces a la semana, que continúa 1 semana tras parar la pirimetamina. Algunos oftalmólogos dan dosis de 10-15 mg/d para intentar reducir efectos adversos hematológicos.
4. Prednisona, 0,5 a 1,5 mg/Kg/día, comenzando de 12 a 48 h tras el inicio de la terapia antibiótica con disminución gradual a lo largo de 4 semanas.
5. Fluidos abundantes y bicarbonato sódico, una cucharada de té, 1-3 veces al día.

La duración del tratamiento dependerá de la respuesta, aunque en general, en pacientes inmunocompetentes es de 3-4 semanas.

Pauta clásica (cuádruple terapia)

1. Pirimetamina/ácido fólico, Clindamicina, 300 mg oral, 4 veces al día, Sulfadiazina, prednisona.

Aunque las pautas anteriores son consideradas el tratamiento de elección, tienen frecuentes efectos adversos que obligan a cambios en un 25% de casos, sobre todo por supresión de la médula ósea y reacciones alérgicas, especialmente la sulfadiazina. Es por ello que se van desarrollando pautas alternativas que intentan conseguir una eficacia similar con menores efectos adversos y un coste económico no demasiado elevado.

Otras pautas utilizadas en el estudio de Holland

- Clindamicina, prednisona
- Pirimetamina/ácido fólico, TMP/SMX(160/800 mg, cada 12 horas), prednisona

- Pirimetamina/ácido folínico, TMP/SMX, clindamicina, prednisona
- TMP/SMX, clindamicina, prednisona
- TMP/SMX, prednisona
- Espiramicina (3-4, prednisona)
- Sulfadiazina, clindamicina, prednisona

En un ensayo prospectivo y randomizado de Bosch Driessen (2002)¹¹, la pauta de *pirimetamina* (100 mg 1 día, luego 50 mg/d)/*ácido folínico* (15 mg/d), *azitromicina* (500 mg 1 día, luego 250 mg/d), y *prednisona*, durante cinco semanas, mostró eficacia similar, con menor frecuencia y severidad de efectos adversos, que la pauta clásica de *pirimetamina/ácido folínico*, *sulfadiazina* y *prednisona*, siendo para este autor su tratamiento de elección en TXO que amenaza la visión.

Otra opción con un solo fármaco, y que parece igual de efectiva que el tratamiento estándar, aunque muy cara, es la *atovacuna* a dosis de 750 mg/8 horas, durante 3 meses.

Algunos oftalmólogos están poniendo en práctica, métodos no convencionales de tratamiento como la inyección intravítrea de *clindamicina*¹² y corticoides, inyecciones periorbitales de *clindamicina* y tratamiento prolongado en pacientes con enfermedad severa o muy recurrente.

Toxoplasmosis en adulto inmunodeprimido o SIDA (Tabla 1)

El régimen terapéutico más efectivo en pacientes SIDA con encefalitis toxoplásmica y/o TXO es la combinación de *pirimetamina* (75-100 mg 1 día, seguido de 50 mg/d, en dos tomas), más *sulfadiazina* (4-6 g/d en 4 dosis) durante 6 a 8 semanas¹³. La dosis de *ácido folínico* es de 15 mg al día. No se recomienda el uso de corticoides salvo en caso de hipertensión intracraneal con riesgo de enclavamiento cerebral.

En caso de intolerancia a la *sulfadiazina* por efectos adversos o alergia (más elevados en esta población), la *pirimetamina* se combina con *clindamicina* (600 mg/6 horas, oral o intravenoso), *claritromicina* (500 mg/12 horas), o *azitromicina* (1200-1500 mg/d).

Tabla 1.
Tratamiento de la RCT
activa en
inmunodeprimidos

1. Pirimetamina/Acido folínico	+	Sulfadiazina
2. Pirimetamina/Acido folínico	+	Clindamicina
3. Pirimetamina/Acido folínico	+	Azitromicina
4. Pirimetamina/Acido folínico	+	Claritromicina
5. Atovacuna	±	Pirimetamina

Otra alternativa sería la *atovacuna* sola (750 mg/8 horas), o asociada a *pirimetamina/ácido folínico*.

Tras el control del episodio agudo, se requiere un tratamiento de mantenimiento (*profilaxis secundaria*) para evitar las recurrencias, manteniéndolo mientras persista la situación de inmunodepresión o cuando los pacientes con SIDA adquieren la reconstitución inmune por combinación de terapias antirretrovirales (CD4 mayor de 200).

Los fármacos usados en las pautas de mantenimiento son los mismos que en la RCT activa pero con posología reducida. La *pirimetamina* a 25mg/d, la *clindamicina* a 300-450 mg/6-8 horas, la *sulfadiazina* a 2 g/d, *azitromicina* a 500 mg/d, *atovacuna* 750 mg/8 horas. Otra opción, siempre que no haya habido alergia a la *sulfadiazina*, es el TMP/SMX (800/160 mg), un comprimido tres veces a la semana.

Toxoplasmosis en niños

En el estudio de Holland 2002, sólo 5 de 75 oftalmólogos habían tratado niños con TXO congénita y la mayoría responde que prefiere que sea el pediatra quien haga el tratamiento.

En caso de infección congénita, detectada durante el embarazo (amniocentesis) o al nacimiento, se administrará la siguiente pauta¹⁴:

1. Pirimetamina 1 mg/Kg/d, durante dos meses, y la misma dosis cada 2-3 días el resto del año. Las primeras semanas de vida se podría reducir la dosis a 0,5 mg/Kg/d, al cuarto día de tratamiento.
2. Sulfadiazina 100 mg/Kg/d, en dos tomas, durante un año.
3. Ácido folínico, 5-20 mg cada 3 semanas durante un año.

En caso de TXO en un niño, bien una recurrencia de una infección congénita, o bien una TXO por infección postnatal, la pauta recomendada es la siguiente:

1. Pirimetamina, 2 mg/kg/d (máximo 5 mg/d) oral, durante 3 días, seguido de 1 mg/kg/d (máximo 25 mg/d) durante 4 semanas.
2. Sulfadiazina, 100 a 200mg/kg/d oral dividido en 2 a 4 dosis, durante 3 a 4 semanas. Si no se tolera, dar *Clindamicina*.
3. Prednisona, para lesiones que amenazan la visión: 1 mg/kg/día oral dividido en dos dosis. Tras el control inicial, la dosis debe ser disminuida de forma progresiva.
4. Ácido folínico, 10-25 mg de ácido folínico con cada dosis de *pirimetamina*.

Toxoplasmosis en mujer embarazada (Tabla 2)

Por lo general, el 40% de los bebés de madres infectadas en el embarazo, son portadores de la enfermedad. De estos, es factible que 10% tenga una afección importante (intracraneal y/o ocular).

En España no existe una política sanitaria concreta frente a la toxoplasmosis congénita. Así, en el estado actual de conocimientos, el cribado prenatal de la TX no cumple los criterios necesarios para considerarla eficaz¹⁵. No obstante, se hace de forma habitual la determinación de anticuerpos anti-toxoplasma al inicio del embarazo, y si son negativos se vuelven a determinar en el segundo y tercer trimestre.

No está claro si el tratamiento en la mujer embarazada que se ha infectado, consigue reducir el riesgo de infección fetal, o la severidad de las lesiones intracraneales y oculares en el recién nacido¹⁶. A pesar de esto, el tratamiento se suele realizar siendo las indicaciones en primer lugar, la prevención de la infección al feto en caso de seroconversión de la madre durante el embarazo (infección adquirida en el embarazo) y, en segundo lugar, tratar una TXO de la embarazada con visión amenazada.

La pirimetamina es teratogénica y no se aconseja en los dos primeros trimestres del embarazo. La espiramicina es el tratamiento de elección durante las primeras 16-20 semanas de gestación, acumulándose en altas concentraciones en la placenta pudiendo prevenir la extensión de la infección al feto, y podría disminuir la incidencia de TX congénita, cuando es administrada pronto en el curso de la enfermedad. También es recomendada en caso de infección de la madre durante la lactancia. La posología es de 3-4 g al día por vía oral, durante 3-4 semanas.

En caso de infección del feto comprobado mediante amniocentesis (detección mediante PCR y/o cultivo), se usa espiramicina más pirimetamina y sulfadiazina a dosis habituales. Esta combinación, a pesar de los riesgos, parece disminuir el incidencia de afectación ocular en niños infectados congénitamente.

Tratamientos no farmacológicos

Vitrectomía

Puede ayudar en caso de disminución visual por membranas epiretinianas, exudados vítreos y/o tracción retiniana. Debe ser realizada cuando la inflamación ha cedido y, trascurrido un tiempo, la turbidez

vítrea no se aclara. También puede realizarse como ayuda diagnóstica en casos dudosos para toma de muestra vítrea.

Fotocoagulación y crioterapia

Se ha sugerido en casos de no respuesta o intolerancia al tratamiento médico y que el borde de avance de la lesión amenace la mácula. Sin embargo, estos tratamientos pueden estar dificultados por la localización posterior en caso de la crioterapia, o por la presencia de hemorragias o inflamación que dificulte la aplicación del láser. Además, este tratamiento no evita las recurrencias y aumenta el tamaño de la cicatriz.

Conclusiones

- El tratamiento en pacientes inmunocompetentes está justificado, a pesar de que no hay estudios actuales que demuestren el beneficio del mismo. Por el contrario, el tratamiento es obligado en inmunodeprimidos, como los pacientes SIDA, siendo necesario además, una terapia de mantenimiento para evitar la recaída hasta que se produzca la recuperación inmune.
- La mujer embarazada se trata en caso de seroconversión durante el embarazo para prevenir la infección del feto y en casos de no seroconversión pero que exista foco activo ocular que amenace su visión.
- Los fármacos actuales van dirigidos contra la lesión activa y son incapaces, hoy día, de evitar las recurrencias.
- No existe una pauta ideal de tratamiento, pero parece que la combinación de dos drogas sería más beneficioso y, aunque la combinación Pirimetamina/Sulfadiazina sigue siendo la más popular, están apareciendo nuevos fármacos y combinaciones con eficacia similar y menos efectos adversos, además de buena tolerancia a largo plazo, destacando la Azitromicina, TMP/SMX, y la Atovuona.
- El uso de corticoides está justificado en inmunocompetentes para controlar fenómenos de hipersensibilidad, pero no en inmunodeprimidos.

Sin infección del feto	Con infección del feto (amniocentesis)
Espiramicina (3-4 g/d)	Espiramicina + Pirimetamina + Sulfadiazina

Tabla 2.
Tratamiento en RCT en embarazada

Deben usarse de forma concomitante con la terapia antibiótica específica.

- El tratamiento no médico podría utilizarse en casos de intolerancia o no respuesta a la terapia médica.
- La mejor estrategia contra la TXO consiste en la prevención de la infección para lo que se deben tener en cuenta una serie de consejos, basados en el ciclo vital del organismo. Estos deben ser tenidos en cuenta por toda la población, pero especialmente por las mujeres embarazadas o en edad fértil.
- La profilaxis secundaria en inmunocompetentes es una nueva estrategia que puede tener buenos resultados con el fin de evitar las recurrencias en ciertos pacientes de alto riesgo.

Bibliografía

1. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol* 2003;136(6):973-88.
2. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol* 2004;137(1):1-17.
3. Dodds EM. Ocular toxoplasmosis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78(10):531-41.
4. Kopec R, De Caro G, Chapnick E, Ghitan M, Saffra N. Prophylaxis for ocular toxoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2003;37(10):e147-8.
5. Stanford MR, See SE, Jones LV, Gilbert RE. Antibiotics for toxoplasmic retinochoroiditis: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2003;110(5):926-31.
6. Holland GN, Lewis KG. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002;134(1):102-14.
7. Rothova A, Bosch-Driessen LE, van Loon NH, Treffers WF. Azithromycin for ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1998;82(11):1306-8.
8. Romand S, Pudney M, Derouin F. *In vitro* and *in vivo* activities of the hydroxynaphthoquinone atovaquone alone or combined with pyrimethamine, sulfadiazine, clarithromycin, or minocycline against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(11):2371-8.
9. Pearson PA, Piracha AR, Sen HA, Jaffe GJ. Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients. *Ophthalmology* 1999;106(1):148-53.
10. Bosch-Driessen EH, Rothova A. Sense and nonsense of corticosteroid administration in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1998;82(8):858-60.
11. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS, van Ruyven RL, Klok AM, Hoyng CB, Rothova A. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002;134(1):34-40.
12. Kim P, Younan N, Coroneo MT. Hypersensitivity reaction to intravitreal clindamycin therapy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30(2):147-8.
13. GESIDA. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. Recomendaciones del Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:376-92.
14. American Academy of Pediatrics. Toxoplasmosis. En: *Report of the Committee on Infectious Diseases*. Red Book 2000. 25 Edition. (Edición en español. Dexter Esteve);573.
15. SEGO. *Documentos de consenso: toxoplasmosis*. Año 2002.
16. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999;318(7197):1511-4.