

11234
2 y 30

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



HOSPITAL CENTRAL SUR DE CONCENTRACION
NACIONAL PEMEX

TRATAMIENTO DE TOXOPLASMOSIS OCULAR
CON CLINDAMICINA Y TRIMETOPRIM-
SULFAMETOXASOL

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER LA
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. MANUEL IVAN PAEZ AGUIRRE

**TESIS CON
CALIFICACION**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	1
OBJETIVO	15
HIPOTESIS	15
PACIENTES Y METODOS	15
RESULTADOS	17
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFIA	20

TOXOPLASMOSIS OCULAR

INTRODUCCION

La toxoplasmosis ocular ha sido desde hace varias décadas, motivo de estudio y preocupación para un grupo importante de investigadores en prácticamente todo el mundo.

Dada su distribución mundial, su frecuencia, la dificultad en su tratamiento, sobre todo para evitar las recidivas y el daño tan importante que produce en los tejidos oculares, hemos pretendido, mediante la administración de agentes terapéuticos específicos y basados en los reportes de la literatura (1), analizar la utilidad de los medicamentos y, sobre todo, mediante el seguimiento de los pacientes, conocer el porcentaje de recidivas en un lapso no menor a ocho meses.

Para tratar de entender en una forma más adecuada el por qué de las alteraciones oculares en la enfermedad, es conveniente conocer algunos datos acerca del microorganismo en sí, de su historia, de las posibilidades de afectar otros órganos de la economía, de los recursos en el diagnóstico y de la evolución que ha seguido su tratamiento a través del tiempo.

El término TORCH se utiliza para designar un síndrome que incluye varias enfermedades, las cuales tienen en común diversos signos y síntomas, que se hacen más evidentes durante la etapa neonatal. Las siglas corresponden a toxoplasmosis, otras enfermedades como sífilis y hepatitis, rubeola, enfermedad por citomegalovirus y herpes simple (2).

La toxoplasmosis es una de las parasitosis más difundidas en el mundo y afecta tanto a humanos como a animales, se considera que cuando menos una tercera parte de la población mundial adulta contrae dicha enfermedad (3.4).

Es un padecimiento sistémico que puede afectar a los órganos provenientes de las tres capas blastodérmicas, involucrando hasta los más diferenciados, como el miocardio, la retina y el cerebro entre otros (5).

Se describen diferentes formas clínicas que presentan variaciones que dependen de la edad, condiciones inmunológicas y mecanismo de transmisión, lo cual limita la extensión y magnitud del daño ocasionado por el parásito, siendo de esta manera posible encontrar casos totalmente asintomáticos y casos con invasión aguda multivisceral (6,7), en este momento de mucha actualidad por la entidad denominada síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Las principales manifestaciones de la enfermedad son lesiones oculares, anomalías en el líquido cefalorraquídeo, convulsiones, calcificaciones intracraneales, anemia, ictericia, hepatoesplenomegalia, fiebre, linfadenopatía, encefalitis, exantema, neumonía y miocarditis (5,6,7,8).

En términos generales, son afectados por esta entidad, recién nacidos que adquirieron la enfermedad in útero y pacientes debilitados en su capacidad inmunológica por diferentes motivos, como pueden ser padecimientos infiltrativos malignos, pacientes sometidos a radiación, tratados con inmunosupresores, desnutridos o incluso mujeres durante el embarazo (7).

ETIOLOGIA: *Toxoplasma gondii* fue probablemente descrito en un pájaro japonés por Laveran en 1900. En 1908, Nicolle y Manceaux observaron el mismo organismo en un roedor de Noráfrica, el *Ctenodactylus gondii*, recibiendo el nombre de *Toxoplasma gondii* por su forma semilunar y por el nombre del

huésped. En el mismo año, Splendore encontró un organismo similar en un conejo en Brasil (5,9).

El parásito se incluye en la familia Eimeridae y el orden Coccidea, es altamente organizado, no móvil, de 2 a 4 por 6 a 7 micras, con un núcleo bien definido, piriforme, oval o redondo, Gram negativo y con la tinción de Giemsa, el citoplasma es de tono azul y la cromatina nuclear toma varias coloraciones desde el rosa al púrpura. Tiene un grado bajo de viabilidad, es muy susceptible a la congelación, al calor y a la desecación y su propagación es obligadamente intracelular (9,10). El paso a través de animales es el medio para mantener vivo al parásito, sin embargo, si las condiciones son adversas, tiene la capacidad de formar quistes, con lo que prolonga su viabilidad y en el momento adecuado vuelve a la forma activa. Puede invadir prácticamente todos los tejidos, no crece en medios de cultivo artificiales, pero si en cultivo de tejidos, como embrión de pollo, tejido muscular, células He La, células de cultivo de retinoblastoma y otros (11,2).

En el interior de las células prolifera rápidamente, multiplicándose por fisión binaria, llegando a convertir a la célula en un verdadero recipiente repleto de parásitos, que en esta forma permanecen inactivos durante tiempo indefinido y según algunos autores, durante toda la vida del huésped (9,11,2).

El ciclo vital del *Toxoplasma* comprende tres formas en términos generales: El trofozoito o forma proliferativa, los quistes tisulares o bradizoitos y el ooquiste (10). El trofozoito es una forma intracelular obligada, que invade todos los tipos celulares de los mamíferos y puede ser reconocido en la fase aguda de la infección, los quistes celulares se desarrollan en los tejidos del huésped a partir de los trofozoitos y varían en tamaño, dependiendo de la cantidad que contengan, tienen predilección por el reticuloendotelio y el sistema nervioso central (3). El ooquiste se desarrolla en

la mucosa intestinal de los miembros de la familia de los felinos y durante la fase aguda de la enfermedad es excretado en las heces de estos animales (9).

HISTORIA: La toxoplasmosis fue primero reconocida en casos congénitos y neonatales. durante años se reportaron varios casos que bien pudieron corresponder a toxoplasmosis, siendo diagnosticados como otras patologías. Fue hasta 1923, cuando Janku describió un niño de 3 meses de edad que murió por hidrocefalia, en el cual había una inflamación granulomatosa en el ojo, logrando aislar organismos iguales a Toxoplasma en la retina. Desde entonces, muchos Pediatras y Oftalmólogos han descrito una gran cantidad de casos (5).

Después de que las pruebas serológicas fueron descritas, el diagnóstico de la enfermedad neonatal incluyó a éstas, además del examen histológico y las pruebas de inoculación a animales. Cuando la enfermedad se presenta sin ser fatal, se puede llegar a diagnosticar el efectuar un examen oftalmológico, que se sugirió por presentarse disminución en la agudeza visual o endotropía y encontrarse las lesiones características en el fondo del ojo (6,11,2).

La toxoplasmosis ocular en el adulto, fue reconocida como una entidad clínica algún tiempo después que la enfermedad neonatal, pero se cree que esta condición, en donde se encuentra coriorretinitis en el adulto, pudiera corresponder a algún caso de enfermedad neonatal que había pasado inadvertida (5,12,13).

La frecuencia con la que ocurre la infección en los adultos, varía desde un 25 a un 82 % en diferentes estudios, pero es generalmente aceptado que la toxoplasmosis es una causa común de uveítis y particularmente de uveítis de localización posterior y focal (5,6,7,8).

INCIDENCIA-EPIDEMIOLOGÍA: Existen diferentes modos de transmisión en la toxoplasmosis humana, las cuales pueden ser:

- 1.- Ingestión de carne cruda que contenga quistes de Toxoplasma.

2.- Ingestión de ooquistes que provienen de manos o alimentos contaminados.

3.- Penetración accidental de trofozoitos a través de la piel en caso de heridas.

4.- A través de órganos trasplantados o por medio de transfusiones.

5.- Transmisión transplacentaria (6).

La toxoplasmosis es una causa común de enfermedad en un gran número de animales, además del gondii, como son ratas, perros, gatos, monos, muchos tipos de pájaros, etc. En el hombre, la distribución de la enfermedad es universal, con variaciones grandes de un lugar a otro, encontrándose poblaciones en las que más del 50 % de los individuos tienen anticuerpos contra Toxoplasma y este porcentaje es mayor a medida que la edad avanza. Las cifras máximas se alcanzan en el grupo de edad de 15 a 35 años y al parecer, únicamente el grupo de los esquimales no se ve afectado por la enfermedad (5).

En la mayoría de los casos, sin embargo, la infección es subclínica y no produce síntomas. Se ha encontrado una alta incidencia de pruebas serológicas positivas al ocurrir casos de uveítis posterior, cuando existen lesiones focales, principalmente aquellas localizadas a lo largo de medianos vasos, en la mácula y en la papila (5,14).

PATOGENESIS: La transmisión transplacentaria de la infección fué la primera reconocida para este parásito en el humano, este medio ocurre cuando una mujer embarazada adquiere la infección y desarrolla una parasitemia que involucra la placenta y posteriormente al producto (7,9).

Para que ésto se efectue, deben ocurrir algunos factores, como son inmunocompetencia materna, virulencia de la cepa e invasividad de la misma, alteración de la integridad placentaria y relación entre el tiempo de infección materna y el paso transplacentario de anticuerpos maternos al feto.

La mayor parte de infecciones postnatales son adquiridas por vía oral y pueden o no ser seguidas de manifestaciones clínicas (9). Cuando se presentan pueden adquirir una amplia

gama de signos y síntomas, pero generalmente la invasión se autolimita (6).

La formación de ooquistes se efectúa en la familia de los felinos, principalmente el gato doméstico, que puede excretar más de 10 millones de ooquistes en cada evacuación y prolongarse durante dos semanas. En estos animales puede haber una nueva producción de ooquistes ante una nueva ingestión de quistes infectivos, ya que no existe inmunidad intestinal en ellos. Una vez que los ooquistes son excretados, esporean en 1 a 20 días y adoptan la fase infectiva, pudiendo permanecer así por más de un año si las condiciones del terreno así lo permiten. El transporte de ooquistes se efectúa por un gran número de vectores hacia alimentos. Otro mecanismo de infección se produce al ingerir carne insuficientemente cocida o cruda que contenga quistes tisulares mayores de 100 micras, ya que éstos no son destruidos por los jugos gástricos (4,9,15).

La fase proliferativa predomina durante el periodo de infección activa y se caracteriza por la presencia de parásitos intracelulares, reproduciéndose por fisión binaria, denominada endodogenia y que concluye con la ruptura de la célula parasitada y la subsecuente reacción inflamatoria (3,12)

El quiste, que varía de 20 a 200 micras, puede formarse en cualquier tejido, teniendo preferencia por el cerebro, músculo, vasos y ganglios linfáticos. La formación de quistes es inducida cuando aparece la inmunidad y constituye la fase latente de la infección (3,5,9).

Transmisión materno fetal: Las siguientes son condiciones que existen en este tipo de transmisión:

- 1.- Embarazadas con títulos previos contra *Toxoplasma* no tienen riesgo de transmisión al producto.
- 2.- Infección materna durante el embarazo: La transmisión al producto se presenta durante la infección aguda materna. Existe dificultad para reconocer la infección durante el embarazo.
- 3.- Infección in útero: Una mujer que adquiere la infec-

ción durante el embarazo, tiene de 20 a 40 % de probabilidad de transmitirla al producto; 30 % pueden terminar en aborto, 3 a 4 % en muerte neonatal, 15 % en toxoplasmosis severa, - 20 % con manifestaciones discretas y el resto con infecciones asintomáticas. El riesgo de transmisión se encuentra en relación con el momento de la infección materna; 17 % en el primer trimestre, 25 % en el segundo y 65 % en el tercero. La gravedad varía, siendo mayor durante el primer trimestre y discreta o asintomática en el último.

4.- Infección materna crónica: Una mujer que ha tenido un hijo con toxoplasmosis, no tiene posibilidad de tener otro hijo que adquiera la enfermedad in útero. La parasitemia recurrente durante el embarazo no existe en el humano.

5.- Reinfeción: No es frecuente en el humano. La presencia de anticuerpos maternos es la responsable para limitar la reinfeción (5,6).

HISTOPATOLOGIA: Las lesiones principales se localizan en encéfalo, coroides, reticuloendotelio y vísceras en general (3,7).

En encéfalo se encuentra meningoencefalomielitis, con lesiones infiltrativas focales, necrosis, formas quísticas y calcificaciones.

Las zonas atacadas son la corteza, substancia blanca - subcortical, núcleos basales, mesencéfalo, protuberancia, - bulbo y médula. Las lesiones de tipo infiltrativo granulomatosas, pueden alcanzar las paredes ventriculares y ocluir el acueducto de Silvio y agujeros de Monro y producir hidrocefalia (3,5).

La coriorretinitis se caracteriza por edema y necrosis de la retina, infiltración granulomatosa mínima de la coroides y retina, aumento de tejido glial en las áreas atacadas de la retina y tejido de granulación que puede alcanzar al cuerpo vítreo y ocasionar catarata (5,6,12).

En las vísceras existe infiltrado inflamatorio y necrosis focal, es posible aislar parásitos de los tejidos, encontrándose enquistados, rodeados de zonas de necrosis con depó-

sitos calcáreos (3).

En la placenta se pueden encontrar formaciones quísticas con parásitos y formaciones calcificadas. En la pared uterina se pueden encontrar quistes intramurales sin reacción inflamatoria granulomatosa (11).

En casos adquiridos, los principales datos anatomopatológicos son neumonitis intersticial, necrosis focal de hígado y bazo, focos de necrosis e infiltrado celular en miocardio y lesiones focales cerebrales (3).

MANIFESTACIONES CLINICAS: La toxoplasmosis humana se puede dividir en cuatro diferentes tipos:

- 1.- Toxoplasmosis congénita.
- 2.- Toxoplasmosis adquirida.
- 3.- Toxoplasmosis en el huésped inmunocomprometido.
- 4.- Toxoplasmosis ocular secundaria a enfermedad sistémica adquirida o congénita (6).

Ambas formas de toxoplasmosis, congénita y adquirida, son usualmente asintomáticas, siendo la infección descubierta por pruebas serológicas que demuestran los anticuerpos contra Toxoplasma.

1.- Las manifestaciones clínicas de la forma congénita consisten en retinocoroiditis, hidrocefalia o microcefalia, calcificaciones cerebrales, convulsiones, retraso psicomotor, hepatoesplenomegalia, ictericia, linfadenopatía, erupción, fiebre y alteraciones en líquido cefalorraquídeo, que consisten en xantocromía, pleocitosis mononuclear e hipoproteínorraquia (6,7,8).

Lo más común de estas manifestaciones es la retinocoroiditis. Esta retinocoroiditis en infecciones poco severas, se puede desarrollar en los primeros seis meses de vida, al parecer debido a la ruptura de quistes y liberación de parásitos. La presencia de lesiones oculares en la toxoplasmosis congénita, frecuentemente no son descubiertas tempranamente.

La lesión de retinocoroiditis frecuentemente es bilateral y se encuentra en el polo posterior, particularmente en la mácula (16,17).

En el estadio activo, se observa un área irregular de color amarillo grisacea, con edema y áreas de pigmentación. Posteriormente, en estadios tardíos, la lesión aparece muy pigmentada, demarcándose una cicatriz glial con bordes bien definidos, que involucra a la coroides y a la retina. Puede existir una sola lesión o varios focos y el resto del fondo y el vítreo pueden ser normales. En algunos casos hay una -uveítis generalizada con sinequias posteriores, precipitados retroqueráticos, neovascularización del iris, opacidades -cristalineanas, nódulos iridianos, pseudoglioma y ptísis bulbi con microftalmos (16).

Las recidivas son frecuentes y usualmente aparecen durante las primeras décadas de la vida, en un ojo con focos antiguos de retinocoroiditis. Aparecen como lesiones satélites, al margen de cicatrices antiguas y raramente como lesiones distantes. Los factores que determinan las recurrencias son desconocidos, en pocos casos se asocian a un trauma y algunas veces aparecen cuando la resistencia del huésped disminuye por una enfermedad intercurrente. También se ha sugerido el stress como un factor precipitante (6).

2.- Una gran parte de la población presenta evidencias serológicas de infección por Toxoplasma, pero en la mayoría de los casos, la enfermedad es subclínica y no produce sintomatología.

Infecciones severas con lesiones retinocoroideas aparecen sólo muy raramente. Las manifestaciones de la toxoplasmosis adquirida se han clasificado en 4 tipos:

a) Parecido a cuadro tífico, con fiebre, exantema crítematoso, tos y datos de meningoencefalitis.

b) Forma cerebroespinal con fiebre, delirio, convulsiones y linfadenopatía.

c) Linfadenitis febril similar a la fiebre glandular.

d) Linfadenopatía subclínica afebril (5).

La forma más común es la linfadenitis febril, es usualmente moderada y puede no producir síntomas muy obvios. En contraste con la enfermedad congénita, la afección del sistema

ma nervioso central es rara.

Solamente 1 % de los casos adquiridos se relacionan con lesiones oculares (6).

Las lesiones oculares pueden ocurrir en cualquier lugar del fondo, pero son más frecuentes en el polo posterior y - cercanas a la papila, en algunos casos se han observado en estadios agudos, hemorragias marginales a la lesión, así como opacidades vítreas, que dificultan la observación del fondo del ojo (17,18).

Se pueden presentar cambios vasculares retinianos, envolviendo arterias y venas, asociados a Petequias o hemorragias masivas. Ocasionalmente ocurre una uveítis generalizada con inyección ciliar, precipitados retroqueráticos en grasa de carnero y nódulos en el borde pupilar (19,20).

3.- Este tipo de infecciones es una causa importante de mortalidad y morbilidad en pacientes con tratamiento inmunosupresor para enfermedades malignas, pacientes trasplantados o con enfermedades autoinmunes. También se ha reconocido este problema en casos de linfoma, leucemia y SIDA y puede ser debido a una reactivación de una infección latente (21).

Estos pacientes se pueden presentar con fiebre, encefalitis, miocarditis y neumonitis que son las más comunes manifestaciones clínicas. Mas del 50 % de ellos tienen afección del sistema nervioso central.

4.- *T. gondii* es la causa más común de infección retiniana, los hallazgos oculares incluyen alteraciones en retina, coroides, vasos retinianos, mácula, nervio óptico, vítreo y uvea anterior (5,6).

En retina y coroides, como ya se ha mencionado, lo más frecuente es un foco de retinitis necrosante, rodeada de edema. Cuando la coroides es envuelta por la reacción inflamatoria, se denomina como retinocoroiditis. La mácula se encuentra afectada frecuentemente en pacientes con toxoplasmosis congénita y puede ocurrir un desprendimiento de retina exudativo en casos severos (5,6,7).

Las lesiones en el área macular son probablemente el re-

sultado de atrapamiento de parásitos y macrófagos en los capilares terminales de la retina perifoveolar y ésto también puede ocurrir en los capilares peripapilares. Los otros vasos sufren de inflamación por hipersensibilidad (22,23).

Nervio óptico: Puede presentarse una neuritis óptica o papilitis asociada con edema y pueden existir pacientes con este tipo de alteración sin evidencia de un foco de retinitis (6,24).

Vitreo: Como *T. gondii* es un parásito intracelular obligado, no invade al vitreo acelular, por lo que, cuando se encuentra una vitreitis, esta corresponde a una respuesta de hipersensibilidad. En pacientes con toxoplasmosis, el desprendimiento de vitreo posterior es frecuente y en ellos se pueden desarrollar precipitados o células inflamatorias en la cara posterior del vitreo (6,13).

Uvea anterior: Se puede asociar una uveítis anterior - granulomatosa y es debida a una reacción de hipersensibilidad a los antígenos del *Toxoplasma*. Las sinequias posteriores pueden complicar el curso de las uveítis anteriores. - Puede aparecer glaucoma secundario a la obstrucción de la vía de drenaje por las células inflamatorias (13,23).

DIAGNOSTICO: El diagnóstico de toxoplasmosis ocular debe hacerse por la observación de la imagen típica de un foco de retinocorooiditis necrotizante, satélite o adyacente a una cicatriz retinocoroidea pigmentada, por demostración de títulos positivos de anticuerpos para *toxoplasma* en suero (14,25), determinados por una de las pruebas serológicas y descartando otras causas de uveítis posterior y retinocorooiditis.

Las pruebas de laboratorio incluyen detección de anticuerpos serológicos antitoxoplasma, detección de antígenos de toxoplasmosis en fluidos oculares, demostración de *Toxoplasma* en corte de tejidos y recuperación del protozoario del tejido infectado en la toxoplasmosis adquirida, característicamente de nódulos linfáticos (25,26). En caso de tener acceso a ella, la mejor forma de detectar la toxoplasmosis, será por la prueba de ELISA.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL: Debe realizarse con enfermedades que llevan a la inflamación del segmento posterior del ojo, como la infección por citomegalovirus, rubeola y necrosis retiniana aguda. Infecciones bacterianas como sífilis - también deben ser consideradas, así como la retinitis causada por *N. meningitidis*, que usualmente se asocia a meningitis (2,11).

TRATAMIENTO: Se ha demostrado que varios agentes son efectivos para el tratamiento de los trofozoitos de *T. gondii*, desafortunadamente, no sucede lo mismo para las formas enquistadas del parásito.

Pirimetamida: Es efectiva contra los trofozoitos y en combinación con sulfonamidas es sinergista. Interviene en la síntesis del ácido fólico, es fácilmente absorbida en el tracto gastrointestinal. La concentración de pirimetamida en el líquido cefalorraquídeo es aproximadamente de 25 % de la encontrada en el plasma (6).

Puede ser administrada en dosis oral inicial de 75 mg, seguida de 25 mg diariamente, continuando el tratamiento durante cuatro semanas.

En la forma congénita, la dosis es de 1 mg/kg/día, hasta un máximo de 25 mg al día y debe reducirse después de cuatro días de tratamiento a una dosis de 0.5 mg/kg/día.

Se debe administrar ácido fólico, 3 mg por vía oral dos veces a la semana, ya que esta droga presenta efectos adversos sobre el sistema hematopoyético, por interferir en la síntesis del ácido fólico.

Sulfadiazina: Puede ser dada junto con pirimetamida, a dosis de 100 a 150 mg/kg/día, dividida en cuatro dosis y por un período de cuatro semanas. Los pacientes deben tomar líquidos libremente y la orina debe ser alcalinizada con bicarbonato de sodio oral tres veces al día (6,26,27).

Cilindamicina: Es un derivado clorado de la lincomicina, que es elaborado por *Streptomyces lincolnensis* (27). Tiene una alta absorción tisular, debe ser dada en dosis de 300 mg por vía oral cuatro veces al día, durante un período de cua-

tro semanas. Puede combinarse con sulfadiazina (26,29). La clindamicina no cruza la barrera hematoencefálica, por lo cual no debe utilizarse en la toxoplasmosis congénita o en pacientes con encefalitis toxoplasmosa. Puede producir colitis pseudomembranosa, como resultado de la producción de toxinas a partir de un organismo resistente a la clindamicina, el *Clostridium difficile* (18,26,30). Se ha utilizado por vía subconjuntival, reportándose resultados satisfactorios (18,31).

Se ha mencionado que la clindamicina al parecer reduce las formas quísticas del parásito y por ello las posibilidades de recidiva, ya que los quistes muy probablemente son los responsables de dichas recidivas (1,18,26).

Trimetoprim-sulfametoxazol: El trimetoprim, una trimetoxibencil pirimidina, inhibe a la reductasa del ácido dihidrofólico de las bacterias y algunos protozoarios, la cual es una enzima que transforma el ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico, un paso que lleva a la síntesis de purinas y por último de DNA. El trimetoprim administrado junto con una sulfonamida, produce bloqueo secuencial de esta vía metabólica, lo que provoca un aumento en la actividad de la sulfonamida.

Se absorbe muy bien por vía oral, pero se puede usar por vía intravenosa. Se distribuye ampliamente, incluso en líquido cefalorraquídeo y se excreta en un 50 % por medio de la orina en un lapso de 24 horas (28).

La combinación de trimetoprim-sulfametoxazol se distribuye comercialmente en una proporción de 1:5, en tabletas que contienen 80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol.

La dosis recomendada varía de 1 a 2 tabletas al día por vía oral y en niños es de 8 mg/kg/12 hs de trimetoprim más 40 mg/kg/12 hs de sulfametoxazol (28).

Los efectos colaterales son los de un fármaco antifolato, especialmente anemia megaloblástica, leucopenia y granulocitopenia, lo que se puede evitar con la administración si-

multaneas de ácido fólico. Además, se pueden originar los efectos secundarios que corresponden a las sulfonamidas, como fiebre, erupción cutánea, fotosensibilidad, náusea, vómito, diarrea, hepatitis, síndrome de Stevens-Johnson, poliarteritis nodular, daño renal y trastornos del sistema nervioso central (28).

Otros antibióticos: La espiramicina, que es un antibiótico macrólido, se ha administrado a mujeres embarazadas, en quienes se ha demostrado la infección activa. Al comparar el resultado con quienes no han recibido este tratamiento, se ha demostrado una diferencia significativa; las recurrencias son más comunes con éste tipo de tratamiento. La minociclina se ha demostrado que es efectiva en tratamientos de toxoplasmosis murina y se ha dicho que mejora el curso de la retinocoroiditis y disminuye la incidencia de encefalitis en el modelo de toxoplasmosis ocular en conejos (32).

Tratamiento durante el embarazo: Por la posibilidad de transmisión de la infección al producto y por las posibilidades de daño severo, es recomendado el aborto terapéutico en mujeres en quienes se ha confirmado el diagnóstico de toxoplasmosis adquirida durante el embarazo (5.6).

Corticosteroides: Por las reacciones de hipersensibilidad que los antígenos de *Toxoplasma* pueden significar en la patogénesis de la toxoplasmosis ocular, este tipo de medicamentos se usan cuando se observan vitreitis, vasculitis, uveítis anterior, o cuando las lesiones por su situación hacen peligrar la mácula, al haz papilomacular o a la papila, utilizando siempre el régimen antimicrobiano para prevenir la proliferación de los trofozoitos (33). La dosis de los corticosteroides es de 1 a 2 mg/kg/día, durante cuatro a cinco días y deben ser descontinuados sobre las cuatro semanas (6,21,34).

Vitrectomía: En pacientes con toxoplasmosis ocular que desarrollan exudados vítreos y membranas que disminuyen la agudeza visual o causan tracción retiniana, se puede considerar esta operación, realizándose una vez que la reacción in-

flamatoria haya desaparecido (5.6).

Fotocoagulación: Se ha mencionado en muchas ocasiones y sería muy benéfica si se pudiera saber en que parte del tejido retiniano se encuentran los protozoarios. Dado que no es posible identificarlos macroscópicamente, el tratamiento con fotocoagulación es un tanto fantasioso.

OBJETIVO

Determinar la efectividad del tratamiento para toxoplasmosis ocular, utilizado en el servicio de Oftalmología del Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petroleos Mexicanos, a base de clindamicina más trimetoprim-sulfametoxazol:

- a) Conociendo el porcentaje de recidivas.
- b) Evaluando la mejoría de la agudeza visual.
- c) Comparando las características de la lesión retinocoroidea.

HIPOTESIS

La clindamicina y el trimetoprim-sulfametoxazol actúan a nivel de los trofozoitos en el tratamiento de la toxoplasmosis ocular. Si la clindamicina además disminuye la cantidad de formas quísticas de toxoplasma, entonces las recidivas deberán ser menos frecuentes al disminuir o desaparecer el factor que las origina.

PACIENTES Y METODOS

Se seleccionaron aquellos pacientes con lesiones oculares similares a las observadas en toxoplasmosis y que además serológicamente eran positivos para este tipo de patología.

Se utilizó la determinación de anticuerpos antitoxoplasma por el método de ELISA en 94 % de los pacientes y por el método de Sabin-Feldman en el 6 % restante.

Los pacientes seleccionados se tomaron de aquellos que acudieron a la consulta externa de Oftalmología del Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petroleos Mexicanos en el período comprendido de enero de 1984 a marzo de 1988.

Se siguió un patrón de tratamiento similar en todos los casos, mediante la asociación de clorhidrato de clindamicina por vía oral, a dosis de 900 a 1200 mg al día, dividida en tres o cuatro tomas y por un período mínimo de cuatro semanas, asociado a trimetoprim-sulfametoxazol, a dosis de 160 y 800 mg respectivamente, dividida en dos tomas y también durante un período mínimo de cuatro semanas.

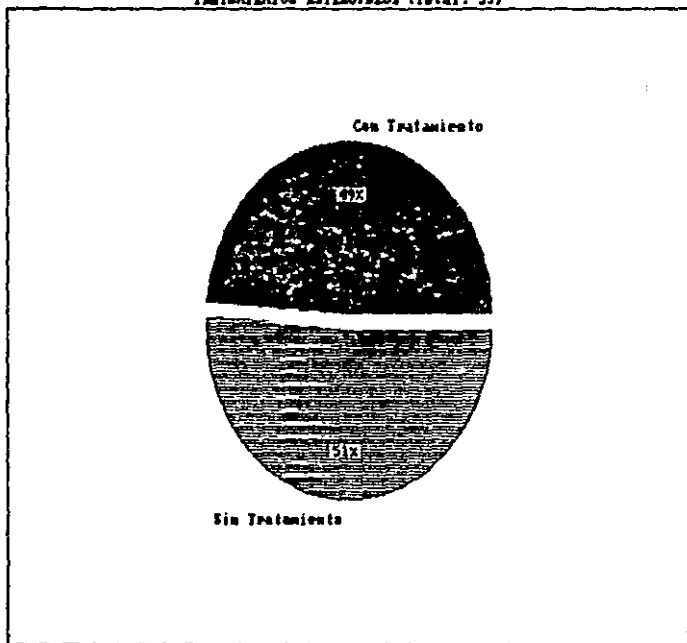
En los casos en donde las manifestaciones de hipersensibilidad fueron evidentes, o la localización anatómica de las lesiones hacían peligrar a la mácula, al haz papilomacular o a la papila (49 % de los casos), se utilizaron esteroides, principalmente prednisona, a dosis de 1 mg/kg/día, reduciéndolos paulatinamente de acuerdo a la respuesta obtenida y por un período no menor a tres semanas. En 15 % de éstos pacientes se agregó el uso de dipropionato de betametasona (equivalente a 5 mg de betametasona) y fosfato disódico de betametasona (equivalente a 2 mg de betametasona), en ampulas de 1 ml en inyección periocular (gráfica 1).

Se estudiaron un total de 71 ojos en 53 pacientes.

La edad varió de 12 a 56 años. De los 53 pacientes, 28 fueron de sexo femenino y 25 de sexo masculino.

Se evaluó el porcentaje de recidivas, detectándose por la evolución post tratamiento, tomándose en cuenta la imagen fundoscópica, con la presencia o no de reacción inflamatoria, así como la agudeza visual y la determinación de anticuerpos antitoxoplasma.

TRATAMIENTOS ESTEROIDES (Total: 53)



GRAFICA 1

RESULTADOS

La edad promedio de presentación del cuadro fue de 30.8 años.

En el grupo de 53 pacientes valorados, existió solamente un caso de recidiva, caracterizado por disminución de la agudeza visual, aumento de la determinación de anticuerpos anti-toxoplasma y lesiones satélites nuevas, las cuales involucraron el área macular.

Existieron reacciones de hipersensibilidad y afección del área macular, haz papilomacular o papila en 26 pacientes, ameritando tratamiento esteroideo, aunado siempre al tratamiento antibiótico.

Se encontró bilateralidad en 18 pacientes, constituyendo el 33.9 % del total del grupo estudiado (gráfica 2).

El polo posterior se encontró afectado en 48 de los ojos estudiados y 23 de ellos solamente presentaron lesiones periféricas (gráfica 3).

La agudeza visual se clasificó en cuatro divisiones: De 20/40 o mejor, de 20/50 a 20/80, de 20/100 a 20/400 y menor de 20/400.

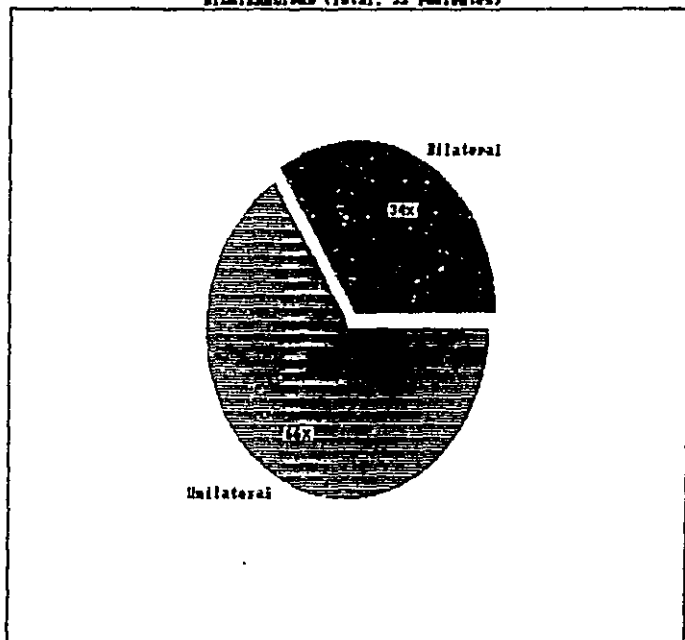
La agudeza visual fue buena (mejor de 20/40) en 38 % de los casos, mejorando con el tratamiento hasta un 76 % (gráficas 4 y 5).

Cuando persistió una mala agudeza visual, siempre se encontró una alteración importante que involucraba el área macular, ya sea cicatriz o desprendimiento de retina.

No existió relación entre la localización de la lesión y la cantidad de anticuerpos antitoxoplasma, ni entre la mala agudeza visual y la cantidad de anticuerpos.

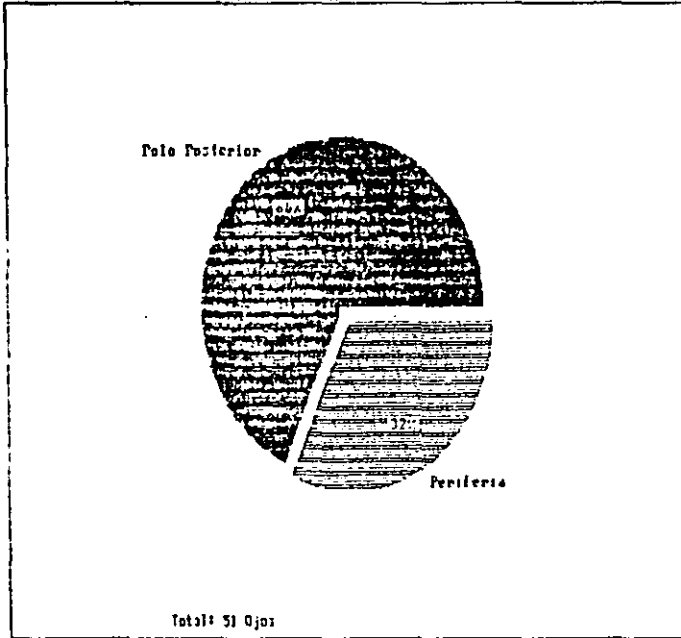
Los datos generales de todos los pacientes incluidos en este estudio y de los cuales se tomaron los resultados que se muestran, quedan enlistados en la Tabla # 1 que se incluye para su análisis.

BILATERALIDAD (Total: 33 pacientes)

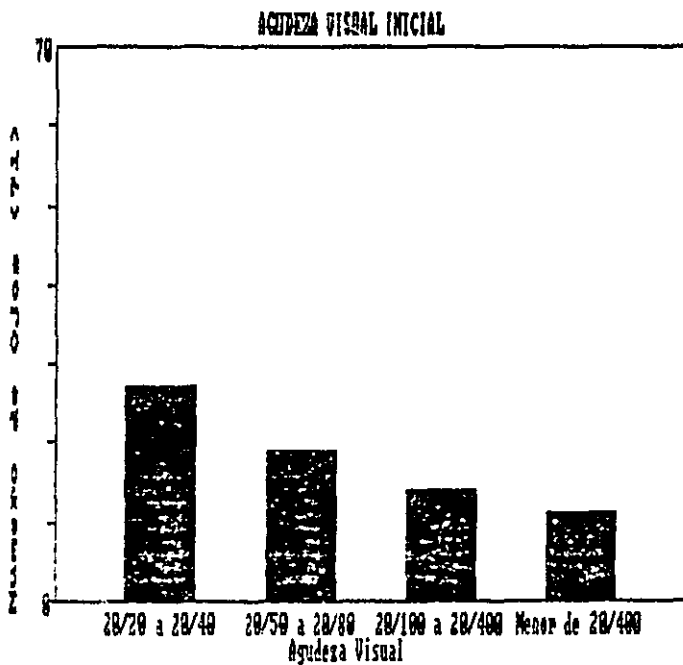


GRAFICA 2

LOCALIZACION DE LA LESION

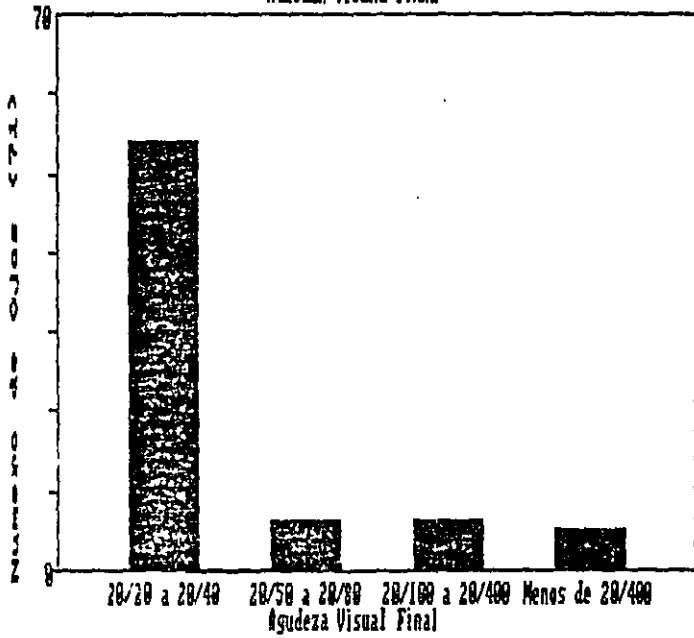


GRAFICA 3



GRAFICA 4

AGUDEZA VISUAL FINAL



GRAFICA 5

TABLA NUMERO 1

#	SEXO	EDAD	A.V.I.	Ac.	T. de Tx	T. de L.	A.V.F.
1	F	56	20/200 20/25	1:256	8 semanas	haz p.m.	20/40 20/25
2	M	41	20/80 20/20	47 UI	12	"	supram. 20/25 20/20
3	M	12	20/25 20/60	94 UI	12	"	haz p.m. 20/25 20/25
4	F	18	20/40 20/20	103UI	8	"	arc.sup. 20/20 20/20
5	F	12	20/20 20/40	206UI	12	"	arc.inf. 20/20 20/20
6	M	25	20/20 20/60	138UI	8	"	supram. 20/20 20/25
7	F	53	20/20 CD60cm	313UI	12	"	macular 20/20 CD50cm
8	M	32	20/80 20/30	284UI	12	"	infram. 20/25 20/20
9	F	18	CD 1m 20/20	52 UI	16	"	perif. param. 20/80 20/20
10	M	22	20/20 20/300	131UI	12	"	macular 20/20 20/100
11	M	20	20/50 20/20	301UI	12	"	suprap. 20/30 20/20
12	F	50	20/30 20/20	208UI	8	"	perif. 20/20 20/20
13	F	38	20/25 20/20	81 UI	8	"	supram. 20/25 20/20
14	M	33	20/25 20/70	138UI	8	"	perif. supram. 20/20 20/25
15	F	40	20/60 CD 1m	1:32	12	"	perif. infram. 20/20 20/20
16	F	52	20/40 20/30	158UI	8	"	arc.inf. perif. 20/20 20/20
17	M	18	PL CD60cm	46 UI	12	"	D.R. D.R. CD30cm CD30cm
18	F	44	20/20 20/100	244UI	12	"	supram. 20/20 20/30
19	M	16	20/30 20/20	117UI	16	"	param. 20/20 20/20
20	F	38	20/25 20/50	268UI	12	"	perif. perif. suprap. 20/25 20/20
21	M	20	20/25 20/100	94 UI	10	"	infram. 20/20 20/40
22	M	19	20/200 20/30	305UI	12	"	perim. 20/80 20/20 20/20
23	F	12	20/20 20/300	59 UI	8	"	macular 20/20 20/200

#	SEXO	EDAD	A.V.I.	Ac.	T. de Tx	T. de L.	A.V.F.
24	M	51	20/20	254UI	12 sem.	macular	20/20
			CD 1m				20/200
25	M	35	20/400	60 UI	12 "	macular	20/100
			20/20				20/20
26	M	43	20/25	44 UI	8 "	perif.	20/20
			20/50			perif.	20/20
27	F	14	20/200	706UI	12 "	D.R. - Qx	20/60
			PL			macular	20/200
28	F	37	20/70	383UI	12 "	param.	20/25
			20/40			arcinf.	20/20
29	M	25	20/20	230UI	8 "	perif.	20/20
			20/25				20/20
30	F	17	20/400	358UI	8 "	supram.	20/40
			20/20				20/20
31	F	32	20/100	154UI	8 "	infram.	20/30
			20/20				20/20
32	F	17	20/100	1:512	12 "	param.	20/60
			20/80			param.	20/60
33	M	49	20/25	217UI	12 "	perif.	20/20
			20/400			macular	20/100
34	F	18	20/25	189UI	8 "	perif.	20/20
			20/20				20/20
35	M	33	20/30	48 UI	8 "	perif.	20/20
			20/20				20/20
36	F	50	20/20	343UI	8 "	perif.	20/20
			20/20				20/20
37	F	35	20/40	200UI	12 "	param.	20/20
			20/20				20/20
38	M	22	20/20	334UI	10 "	param.	20/20
			20/100				20/30
39	M	46	20/20	218UI	8 "	supram.	20/20
			20/70				20/20
40	F	40	20/20	38 UI	8 "	param.	20/30
			CD 2m				20/30
41	F	23	20/80	314UI	12 "	suprap.	20/30
			20/25				20/20
42	M	19	20/50	128UI	12 "	param.	20/20
			20/20			perif.	20/20
43	F	34	20/25	217UI	12 "	perif.	20/20
			20/100			perif.	20/20
44	M	13	20/20	863UI	8 "	param.	20/20
			20/60				20/20
45	F	51	20/40	119UI	10 "	infram.	20/20
			20/20				20/20
46	M	15	CD10cm	1381UI	8 "	perif.	20/25
			20/20				20/20
47	F	28	20/70	50 UI	8 "	param.	20/20
			20/25				20/20
48	M	20	MM20cm	41 UI	8 "	D.R.	NPL
			20/20				20/20
49	F	37	20/40	30 UI	8 "	perif.	20/20
			20/20				20/20
50	F	26	20/25	154UI	10 días	perif.	20/20
			20/50				20/20

#	SEXO	EDAD	A. V. I.	Ac.	T. de Tx	T. de L.	A. V. F.
51	M	40	20/70 20/20	48 UI	8 sem.	param.	20/20 20/20
52	F	29	20/20 20/300	184UI	12 "	param.	20/20 20/30
53	M	37	20/60 20/25	278UI	12 "	haz p.m.	20/25 20/20

RECIDIVA

50	F	26	20/20 CD30cm	234UI	12 "	macular	20/20 CD 1m
----	---	----	-----------------	-------	------	---------	----------------

CONCLUSIONES

1.- Solamente un paciente presentó una recidiva, lo que corresponde al 1.8 % tomando en cuenta el número de pacientes (gráfica 6) y al 1.4 % tomando en cuenta el número de ojos estudiados (gráfica 7): esta cifra es menor a las reportadas por diferentes autores en el tratamiento de ésta enfermedad y que van de 2.2 a 7.7 % (35).

2.- La recidiva encontrada probablemente fué debida al mal manejo del tratamiento, ya que fué administrado solamente durante 10 días por motivos propios del paciente (paciente # 50).

3.- No siempre se encontraron títulos elevados de anticuerpos antitoxoplasma y estos títulos no disminuyeron importantemente en algunos casos, lo cual pone de manifiesto la importancia de la exploración clínica para realizar el diagnóstico y seguir la evolución del padecimiento para decidir el momento de la suspensión del tratamiento.

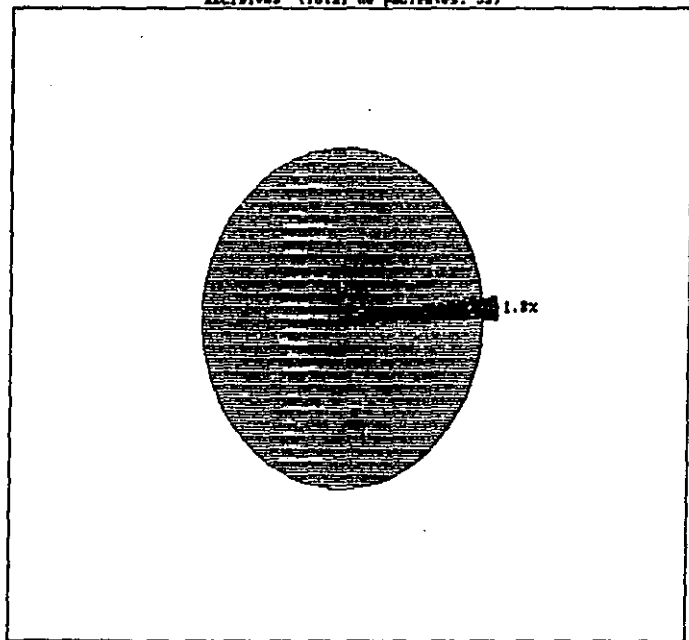
4.- La agudeza visual posterior al tratamiento mejoró en aquellos pacientes en donde no se involucró importantemente el área macular, ésto nos demuestra que la reacción inflamatoria vítrea y el edema retiniano, representan un factor importante en la mala agudeza visual en este tipo de pacientes, siendo de gran ayuda en ellos el tratamiento antiinflamatorio esteroideo.

5.- El polo posterior se vió afectado en 67.6 % de los casos, lo cual corrobora que este tipo de padecimiento provoca lesiones principalmente en esta región.

6.- No existe relación de la enfermedad con el sexo de los pacientes (gráfica 8).

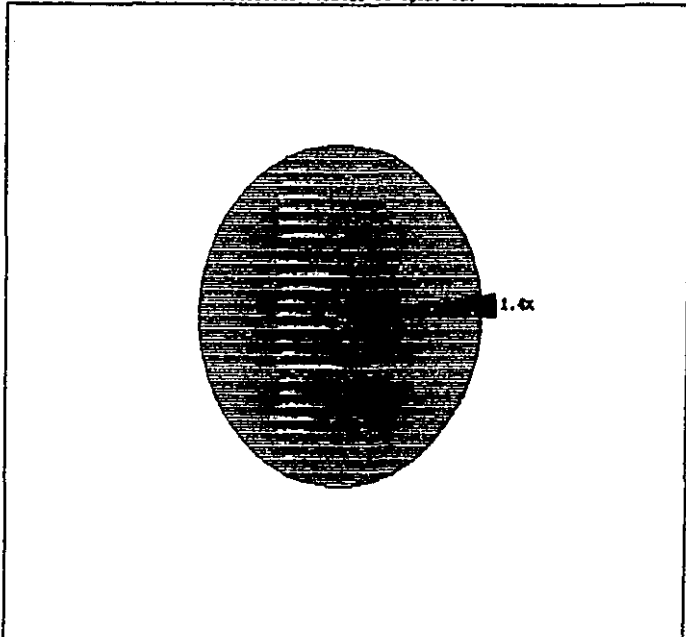
7.- Se encontró solamente un caso de un paciente con reacción secundaria al trimetoprim-sulfametoxazol, caracterizado por erupción maculopapular en la piel, que cedió al suspender el tratamiento. La clindamicina no provocó reacciones secundarias. Lo anterior demuestra la seguridad del tratamiento utilizado.

RECIBIENDO (Total de pacientes: 53)



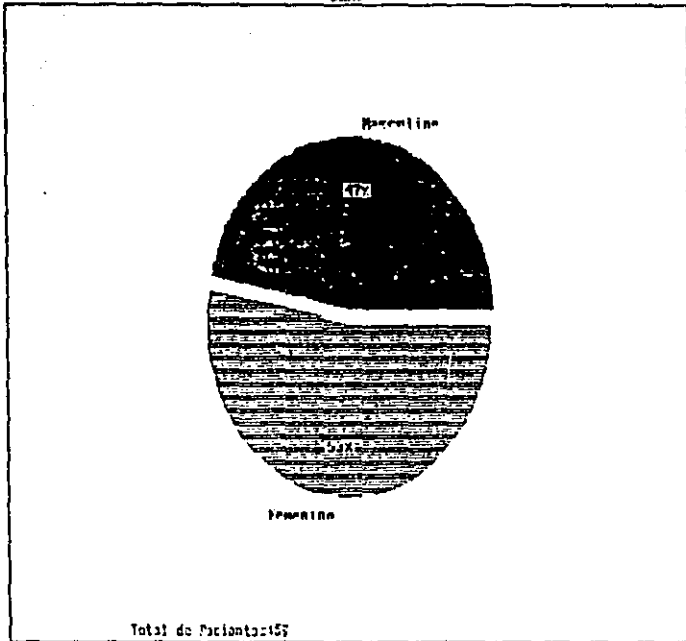
GRAFICA 6

EXCIDIOS (Total de sjes: 71)



GRAFICA 7

SEXO



GRAFICA 8

ESTA COPIA NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

19

8.- El promedio de edad encontrado en el estudio, nos corrobora que este tipo de padecimiento se presenta principalmente en gente joven.

9.- Aunque en la literatura se recomienda no utilizar otro tipo de sulfa, además de sulfadiazina o trisulfapirimidina (6), ya que son menos efectivas, en nuestro medio el uso de sulfametoxazol ha dado muy buen resultado.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Tabbara, K.F., Nozik, R.A., O'Connor, G.R.: Clindamycin effects on experimental ocular toxoplasmosis in the rabbit. Arch Ophthalmol 92: 244, 1974.
- 2.- Calderón Jaimes, E.: Toxoplasmosis. En Conceptos -clínicos de infectología. México, Francisco Méndez Cervantes, 1983, capítulo 2.
- 3.- Robbins, S.L.: Toxoplasmosis. En Patología estructural y funcional. México, Interamericana, 1975, capítulos 10 y 32.
- 4.- Bowman, W.C., Rand, M.J.: Toxoplasmosis. En farmacología, bases bioquímicas y patológicas. México, Interamericana, 1984, capítulo 36.
- 5.- Duke-Elder, S., and Perkins, E.S.: Toxoplasmosis. In Diseases of the uveal tract: System of ophthalmology. London, Henry Kimpton, 1966, vol. IX, chap. III.
- 6.- Tabbara, K.F.: Toxoplasmosis. In Duane, T.D. (ed): Clinical ophthalmology. Hagerstown, Harper and Row, 1987, - vol. 4, chap. 46.
- 7.- Masur, H.: Toxoplasmosis. In Cecil textbook of Medicine. Philadelphia, W.B. Saunders company, 1985, chap. 382.
- 8.- Pavan-Langston, D.: Toxoplasmosis. In Ocular diagnosis and therapy. Boston, Little, Brown and Company, 1981, - chap.8.
- 9.- Faust, E.C., Russell, P.F., Jung, R.C.: Toxoplasmosis En Parasitología clínica. México, Salvat, 1975, capítulo 14.
- 10.- Zaman, V.: Toxoplasma gondii. En Atlas de parasitología clínica. México, Panamericana, 1982, sección 7.
- 11.- Kruzman, S., Katz, S.L.: Toxoplasmosis. En Enfermedades infecciosas. México, Interamericana, 1985, capítulo 23.
- 12.- Zimmerman, L.E.: Ocular pathology of toxoplasmosis. Surv Ophthalmol 6: 832, 1961.

13.- Newman, P.E., Ghosher, R., Tabbara, K.F., O'Connor, G.R., and Stern, W.: The role of hypersensitivity reactions to toxoplasma antigens in experimental ocular toxoplasmosis in nonhuman primates. *Am J Ophthalmol* 94: 159, 1982.

14.- Abrahams, I.W., and Gregerson, D.S.: Longitudinal study of serum antibody responses to retinal antigens in acute ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 93: 224, 1982.

15.- Nozik, R.A.: Coloquio sobre uveítis. *Sociedad Mexicana de Oftalmología*, 15 de abril de 1988.

16.- Doft, B.H., and Gass, J.D.M.: Punctate outer retinal toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 103: 1332, 1985.

17.- Schlaegel, T.F., and Weber, J.C.: The macula in ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 102: 697, 1984.

18.- Tabbara, K.F., Dy-Liacco, J., Nozik, R.A., O'Connor G.R., and Blackman, J.: Clindamycin in chronic toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 97: 542, 1979.

19.- Gaynon, M.W., and Boldrey, E.F.: Retinal neovascularization and ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 98: 585, 1984.

20.- Webb, R.M., Tabbara, K.F., and O'Connor, G.R.: Retinal vasculitis in ocular toxoplasmosis in nonhuman primates *Retina* 4: 182, 1984.

21.- Sabatej, R., Pruett, R.C., and Brockhurst, R.J.: Fulminant ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 92: 497, 1981.

22.- Nozik, R.A., and O'Connor, G.R.: Experimental toxoplasmic retinochoroiditis. *Arch Ophthalmol* 79: 485, 1968.

23.- Perkins, E.S.: Ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 57: 1, 1973.

24.- Folk, J.C., Lobes, L.A.: Presumed toxoplasmic papillitis. *Ophthalmology* 91: 64, 1984.

25.- Rothova, A., Knapen, F.U., Baarsma, G.S., Kruit, P.J., Lower-Sieger, D.H., and Kijlstra, A.: Serology in ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 70: 615, 1986.

26.- Tabbara, K.F., and O'Connor, G.R.: Treatment of ocular toxoplasmosis with clindamycin and sulfadiazine. *Ophthalmology* 87: 129, 1980.

27.- Catchpool, J.F.: Medicamentos contra los protozoarios. En Farmacología básica y clínica. México, El manual moderno, 1984, capítulo 54.

28.- Jawets, E.: Sulfonamidas y trimetoprim. En Farmacología básica y clínica. México, El manual moderno, 1984, capítulo 46.

29.- Guidstein, H.: Clindamycin and sulphonamides in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Acta Ophthalmol* 61: 51, 1983.

30.- Tabbara, K.F., and O'Connor, G.R.: Ocular tissue absorption of clindamycin phosphate. *Arch Ophthalmol* 93: 1180, 1975.

31.- Ferguson, J.G.: Clindamycin therapy for toxoplasmosis. *Ann Ophthalmol* 13: 95, 1981.

32.- Rollins, D.F., Tabbara, K.F., Ghoshen, R., and Nozik, R.A.: Mynocycline in experimental ocular toxoplasmosis in the rabbits. *Am J Ophthalmol* 93: 361, 1982.

33.- Schlaegel, T.F.: Bacterial and protozoal uveitis. *Trans Ophthalmol Soc V.K.* 101: 312, 1981.

34.- Culberston, W.W., Tabbara, K.F., and O'Connor, G.R.: Experimental ocular toxoplasmosis in primates. *Arch Ophthalmol* 100: 321, 1982.

35.- Lakhanpal, V., Schocket, S.S., and Nirankari, V.S.: Clindamycin in the treatment of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 95: 605, 1983.