

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA
FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL TRATAMIENTO DE LA
TOXOPLASMOSIS OCULAR ACTIVA EN UN CENTRO DE
REFERENCIA OFTALMOLÓGICO**

TESIS DE POSGRADO
Para obtener el título de especialidad en

OFTALMOLOGÍA

Presenta

Daniela De Beaujeau Domville Barrera

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Miguel Pedroza Seres



2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Índice

1. Marco teórico	2-10
2. Justificación	11
3. Objetivos	12
4. Material y Métodos	13
a. Diseño.....	13
b. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	13
c. Población de estudio	14
d. Variables	14
e. Operacionalización de las variables	15-16
f. Análisis estadístico	17
5. Resultados	18-27
6. Discusión	28-30
7. Conclusiones	31
8. Referencias bibliográficas	32-36

AGRADECIMIENTOS

“Sé el cambio que quieres ver en el mundo.....”

A mi familia por darme el cariño, la dedicación y las armas para construir y alcanzar mis metas.

A mis maestros y amigos quienes en el camino me han enseñado mucho de la vida, y me han impulsado a perseverar hasta lograr mis sueños.

Al Dr. Miguel Pedroza-Seres por su apoyo y creatividad, por impulsarnos a buscar más allá de lo requerido.

MARCO TEÓRICO

Introducción

La toxoplasmosis ocular (TO) es causada por el parásito protozoario *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*). Las infecciones pueden ser congénitas o adquiridas por la ingestión de alimentos infectados^{1,2}. El *T. Gondii* infecta alrededor de un tercio de la población mundial y es la causa más común de uveítis posterior, alcanzando hasta el 50% de los casos en algunos países^{3,4}.

Historia

La toxoplasmosis ocular fue descrita por primera vez en 1938 por Wolf et al, en un estudio postmortem de un niño con encefalomiелitis severa y retinocoroiditis bilateral. Después se reconoció que los niños podían nacer portando la enfermedad de forma asintomática y después identificarlos por la presencia de una activación. Se sospechaba esta etiología en muchos casos de corioretinitis en niños mayores o adultos, pero no se confirmaba el diagnóstico hasta la introducción de la prueba dérmica de toxoplasmina en 1947 y posteriormente en 1948 la tinción con azul de metileno. Posteriormente se reconocía únicamente la forma congénita de la enfermedad como única forma de transmisión, hasta que ese dogma fue altamente criticado al confirmar los casos de toxoplasmosis adquirida en la infancia tardía o en la vida adulta.

Toxoplasma gondii

Es un protozoo unicelular, intracelular obligado. Los gatos son los huéspedes definitivos, y los humanos al igual que otros animales son huéspedes intermediarios. El *T. gondii* tiene un ciclo de vida complejo y existe en 3 formas principales:

- El ooquiste, forma en la tierra que mide de 10-12 micras
- El taquizoito, forma infecciosa que mide de 4-8 micras
- El quiste en tejidos, forma latente de 10-200 micras que puede contener hasta 3000 bradizoitos ⁴.

La transmisión de *T. gondii* a humanos y otras especies, puede ocurrir en cualquiera de las 3 formas del parásito a través de distintos vectores. Los ooquistes, se reproducen sexualmente y se encuentran únicamente en la mucosa intestinal de gatos, son liberados en las heces del gato y ahí comienzan un proceso de esporulación, contaminando el ambiente. Pueden ser ingeridos por los huéspedes intermediarios o por los gatos. Los taquizoitos se encuentran en el sistema circulatorio y pueden invadir casi cualquier tejido del huésped; sin embargo en huéspedes inmunocompetentes eventualmente dejan de replicarse y son removidos la mayoría de los organismos, quedando solo escasos bradizoitos en quistes tisulares intercelulares ⁴.

La población estructural de *T. gondii* es altamente clonal; se han identificado 3 linajes clonales predominantes en Norte América y Europa: I, II y III. Estos son basados en estudios de virulencia en modelos murinos. Se ha sugerido que el

linaje clonal tipo II es responsable de la mayoría de las lesiones oculares adquiridas, mientras que el tipo I es más común en los casos congénitos, y cepas atípicas en casos adquiridos. Los pacientes inmunocomprometidos son más afectados por los tipos II. Estos 3 genotipos aunque son antigénicamente idénticos, son únicos molecularmente, lo cual permite diagnóstico molecular preciso para identificar cepas blancas que sean patogénicas en humanos ⁵⁻⁸.

La estructura genética de *T. gondii* es más compleja que la teoría de solo 3 cepas, genotipos atípicos pueden contribuir a varios resultados clínicos de toxoplasmosis en diferentes lugares. Alelos variantes se han asociado con la severidad del cuadro, por lo que el estudio genético de los huéspedes también puede dar marcadores predisponentes para el establecimiento de la enfermedad ocular ⁹.

Epidemiología

Se han realizado varios estudios donde se reporta la toxoplasmosis adquirida por ooquistes esporulados o por ingestión de aguas municipales contaminadas. Las tasas de seropositividad en adultos sanos varían mucho según el país, siendo de 3-7% en países como Estados Unidos y del 50-80% en Francia. En población de pacientes con VIH en Estados Unidos la seroprevalencia varía de un 15% a un 40%. Se ha estimado que alrededor de 70% de las mujeres en edad fértil en Estados Unidos no tiene anticuerpos a *T. gondii*, lo que las coloca en un grupo de riesgo para adquirir la enfermedad (solo representan el 0.2%-1% de los casos de toxoplasmosis). El 40% de las infecciones maternas primarias resulta en infección congénita, siendo la tasa de transmisión transplacentaria más alta durante el tercer trimestre del embarazo. El grado de afección es

inversamente proporcional al momento durante el embarazo que suceda; siendo en el primer trimestre causa de aborto, o enfermedad congénita severa ¹⁰.

Manifestaciones Clínicas

La presentación clásica de la Toxoplasmosis congénita es la de corioretinitis, hidrocefalia, y calcificación intracraneana. En el 80% de los casos hay retinocoroiditis, la cual es la manifestación más común en pacientes con infecciones congénitas y se presenta de manera bilateral en el 85% de los casos. Afecta principalmente el polo posterior y la mácula. En niños con infección leve, el involucro del segmento posterior puede ser subclínico y crónico, sin embargo hasta el 85% desarrollan corioretinitis después de los 3.7 años de edad, lo cual ocasiona ceguera en uno o ambos ojos en el 25% de los casos ¹¹. Hoy en día el tratamiento establecido como estándar en neonatos con toxoplasmosis es con tratamiento antiparasitario durante el primer año de vida, para reducir la tasa y severidad del involucro ocular ^{12,13}.

Aunque originalmente se creía que la TO solo era exclusivamente reactivación de una enfermedad congénita, actualmente las TO adquiridas son una causa bien identificada de enfermedad tanto en niños como en adultos. En un estudio de 154 pacientes, se encontró que hasta dos terceras partes los casos de TO era por infección adquirida postnatal ¹⁴. Esto tiene implicaciones en cuanto a estrategias de medicina preventiva, ya que no solo se deben proteger las mujeres en edad reproductiva sino también niños y adultos expuestos a factores de riesgo.

Los síntomas iniciales aunque dependen de la localización de la lesión, comúnmente incluyen baja visual, o visión borrosa así como miodesopsias unilaterales. Se puede observar una uveítis anterior granulomatosa de leve a moderada y del 10-20% presentan hipertensión ocular aguda inicialmente. La apariencia clásica de la TO es retinitis blanquecina focal con inflamación vítrea moderada, lo que se llama el signo de “faro en la niebla”, frecuentemente asociada a cicatrización corioretiniana pigmentada. Lo más común es que encontremos estas lesiones en el polo posterior, sin embargo ocasionalmente se pueden observar adyacentes o directamente involucrando al nervio óptico. Los vasos sanguíneos perilesionales muestran perivasculitis, con envainamiento venoso difuso y envainamiento arterial segmentario, conocido como arteriolitis Kyrieleis.

Las complicaciones oculares más frecuentes ocasionadas por la TO son catarata, edema macular cístico, desprendimiento seroso de retina, y neovascularización coroidea ¹³⁻¹⁵. Una retinitis focal en ausencia de cicatrización corioretiniana debe hacernos sospechar de otra causa adquirida de retinitis necrotizante.

En pacientes inmunodeprimidos y en ancianos podemos encontrar manifestaciones atípicas como lesiones múltiples, grandes, bilaterales con o sin cicatrices corioretinianas, neuroretinitis unilateral, toxoplasmosis punteada en la retina externa (PORT), escleritis, desprendimientos regmatógenos o serosos de retina, oclusiones vasculares o su presentación con el síndrome de Fuchs ¹⁶.

Diagnóstico

En la mayoría de los casos el diagnóstico de retinocoroiditis por toxoplasmosis es exclusivamente clínico, en base a los hallazgos de las lesiones características en oftalmoscopia indirecta. Se pueden realizar estudios de

serología usando anticuerpos indirectos fluorescentes y pruebas de ELISA para detectar anticuerpos específicos de *T. gondii*, sirven para confirmar la exposición al parásito. Los anticuerpos IgG aparecen en las primeras 2 semanas posteriores a la infección, y típicamente permanecen positivos de por vida, por lo menos en niveles bajos y estos pueden cruzar la placenta. Los anticuerpos IgM, se elevan durante la fase aguda de la infección y permanecen positivos por menos de un año, estos no cruzan la placenta. La presencia de anticuerpos IgG apoya el diagnóstico de TO en el contexto clínico apropiado, siendo que si están negativos se descarta esta etiología. En neonatos la presencia de IgM confirma la infección congénita y es indicativo de enfermedad adquirida si los encontramos en el adulto. Los anticuerpos IgA son útiles para el diagnóstico de toxoplasmosis congénita, ya que en los neonatos la producción de IgM es escasa, sin embargo estos desaparecen usualmente antes de los 7 meses de vida.

La producción intraocular de anticuerpos anti-*toxoplasma* específicos puede ser computarizado usando el gradiente de Goldman-Witmer: $\frac{\text{proporción de anticuerpo específico (humor acuoso o vítreo) / IgG total (acuoso o vítreo)}}{\text{un anticuerpo específico (suero) / IgG total (suero)}}$, medidos por ELISA o radioinmunoanálisis. Una proporción mayor a 4 es diagnóstica de producción local de dicho anticuerpo. Recientemente técnicas altamente sensibles y específicas con PCR se han usado para detectar DNA de *T gondii* en acuoso y vítreo de pacientes con TO, estas pruebas tienen un valor muy importante para diagnosticar casos atípicos ¹⁷.

Tratamiento

Actualmente el tratamiento de la TO es controversial, no se ha podido establecer un tratamiento estándar a pesar de que se han realizado ensayo clínicos con un número importante de casos ¹⁸⁻²⁰. El fármaco ideal para la TO debe ser parasitocida, debe alcanzar adecuada concentración a nivel ocular, debe poder penetrar las paredes del quiste y ser efectivo tanto para bradizoitos y taquizoitos, así como no tener efectos adversos. Aún no se ha encontrado un antibiótico que reúna todas estas características.

Los principios del tratamiento con antibióticos son reducir la duración y severidad de los síntomas de la inflamación intraocular aguda, reducir el riesgo de la baja visual permanente (reducir el tamaño de la cicatrización corioretiniana), así como el riesgo de episodios recurrentes.

En la literatura se ha determinado que los pacientes con TO se deben tratar si cuentan con las siguientes características clínicas:

1. Lesión dentro de las arcadas en polo posterior, denominada zona 1: donde la lesión amenaza la visión, es decir se extiende 2 diámetros de disco de la fovea.
2. Lesión en la proximidad del nervio óptico o la mácula
3. Inflamación severa en cámara anterior o vítreo.

Desde 1956 se realizó un estudio prospectivo con daraprim por Perkins para evaluar el efecto a las 4 semanas de iniciar el tratamiento, en donde no se encontró efectivo. Los inhibidores de la dehidrofolato reductasa han demostrado su efectividad para el tratamiento de la toxoplasmosis in vivo en varios estudios. Para aumentar su efectividad se han combinado sulfadiazina con pirimetamina, ya

que se ha demostrado un efecto sinérgico in vitro. La pirimetamina interfiere con la formación del ácido fólico a partir del ácido para-amino benzoico. Los humanos a diferencia de *T. gondii* podemos utilizar ácido folínico exógeno para el ciclo celular. La terapia clásica de toxoplasmosis consiste en 2-5 gramos de sulfadiazina como carga inicial en 24 hrs, seguida por 1 gramo 4 veces al día, asociada con 75-100 mg de dosis inicial de pirimetamina seguida por 25-50 mg diarios. Se han utilizado esteroides sistémicos a dosis de 1mg/Kg cuando se encuentra inflamación severa asociada a una lesión en zona1.

En un estudio prospectivo aleatorizado se comparó trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) versus pirimetamina con sulfadiazina, encontrando una reducción del 61% del tamaño de las lesiones en el segundo grupo (tratamiento clásico), versus 59% en el grupo de TMP/SMX ²¹. Se ha observado reacción de hipersensibilidad a la sulfadiazina en general en 5% de los pacientes. Los principales efectos adversos reportados son cristaluria, reacción de hipersensibilidad sistémica con alteración hematopoyética, náusea, vómito y depresión.

Desde 1980 se comenzó a utilizar la clindamicina como parte de los esquemas de tratamiento ²². En los primeros estudios se encontró que tenía adecuada concentración en tejidos oculares y que probablemente penetraba las paredes del quiste. En estudios experimentales se observó que disminuía la cantidad de quistes en tejidos, sin embargo no se observó efecto en la prevención clínica de las recurrencias ^{23,24}. A partir de 1990 se introdujo el uso de la azitromicina y atovacuona ²⁵⁻²⁷. La combinación de TMP/SMX en estudios pequeños no controlados ha demostrado buenos resultados acelerando la tasa de resolución del cuadro así como la profilaxis a largo plazo para prevenir recurrencias ²¹.

El uso de corticoesteroides ha tenido un papel importante en la historia del tratamiento de la TO, se emplean para limitar la reacción inflamatoria que acompaña a la enfermedad, así como el daño que esta pueda generar. En un inicio solo se administraban los esteroides sin dar cobertura con antibióticos, sin embargo se presentaron casos en donde este manejo condujo a una endoftalmitis fulminante debido a proliferación excesiva del parásito ²⁸. No se tienen estudios comparativos de tratamiento con antibióticos asociados o no a esteroides sistémicos o paraoculares, para valorar la verdadera utilidad de los mismos. También es necesario conocer más sobre el fenotipo del parásito infectante así como la respuesta inflamatoria ocular que induce para valorar el verdadero papel del tratamiento con corticoesteroides.

No se tiene un consenso sobre cuál es la mejor combinación de fármacos para utilizar, los miembros de la Sociedad American de Uveitis emplean alrededor de 9 fármacos en 24 posibles esquemas de combinaciones ¹⁸. En gran parte esta incertidumbre se debe a la falta de estudios controlados aleatorizados con placebo, y a los errores metodológicos que presentan los pocos que existen.

JUSTIFICACIÓN

La toxoplasmosis ocular es la causa más frecuente de uveítis posterior, y tiene un importante impacto a nivel mundial como causa de ceguera desde edades tempranas, principalmente por las secuelas que ocasiona la cicatrización de la respuesta inflamatoria al parásito. No existe actualmente un consenso internacional sobre el esquema de tratamiento que debiera ser el estándar, ya que no se han hecho suficientes ensayos clínicos aleatorizados con placebo para demostrar el beneficio de diversos esquemas de tratamiento con antibióticos sistémicos, intravítreos, o paraoculares con o sin esteroides sistémicos o paraoculares. En nuestro centro de referencia en los últimos 10 años se han tratado los pacientes con toxoplasmosis ocular con tratamiento sistémico o con paraocular de 1 ml de betametasona (Dipropionato de betametasona 5.0 mg más Fosfato sódico de betametasona 2.0 mg = 7mg/ml) con 1 ml de clindamicina (300mg/2ml), en dosis repetidas hasta que se observara inactivación del cuadro, evaluando a los pacientes cada 2 semanas. No se han realizado estudios retrospectivos para comprar los distintos esquemas utilizados en nuestro centro, para ver si alguno es más efectivo que el otro o si se asocian con mayor número de complicaciones o recurrencias.

OBJETIVO PRIMARIO

- Identificar y comparar las opciones terapéuticas para la Toxoplasmosis Ocular que aplicamos en nuestro Instituto y sus resultados de enero del 2001 a julio del 2009.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las características clínicas de los cuadros de TO en nuestra población.
- Identificar las opciones terapéuticas utilizadas en nuestro instituto
- Describir los resultados de la función visual según el tratamiento que fue aplicado.

- Describir las complicaciones asociadas al tratamiento que empleamos de paraocular de clindamicina con betametasona.

MATERIALES Y MÉTODO

DISEÑO

Estudio retrolectivo observacional descriptivo

Criterios de Inclusión

Pacientes de ambos géneros, de cualquier edad que acudieron durante el Periodo del enero 2001- julio 2009 al servicio de Uvea y Enfermedades Inflamatorias del Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana” que se haya determinado clínicamente el diagnóstico de toxoplasmosis ocular activa.

Pacientes con expediente electrónico completo.

Pacientes con seguimiento al menos una visita posterior al tratamiento.

Criterios de exclusión.

Pacientes que estuvieron tratados previamente en otro centro y que desconozcamos el tratamiento iniciado.

Condiciones que no permitan la visualización directa de las lesiones de toxoplasmosis características como:

- Hemorragia vítrea
- Catarata
- Turbidez vítrea

Criterios de eliminación

Pacientes que se hayan diagnosticado con otra causa de uveítis en algún momento del seguimiento

Pacientes que no tuvieran seguimiento posterior a la instauración del tratamiento

UNIVERSO DE ESTUDIO

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis ocular en el periodo

Enero 2001 – julio 2009 del servicio de Uvea y Enfermedades Inflamatorias del Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Independientes

El tratamiento de la toxoplasmosis ocular.

Los diferentes esquemas empleados:

Se dividió en tratamiento sistémico: trimetoprim con sulfametoxazol, clindamicina, prednisolona o la combinación de cualquiera de estos tres.

Tratamiento sistémico con paraocular, en donde se incluyeron todas las combinaciones de tratamiento sistémico aunado a la aplicación previa o posterior al inicio del tratamiento sistémico, de uno o varios paraoculares de clindamicina con betametasona.

Tratamiento exclusivo con paraocular de betametasona con clindamicina y cuantas dosis se requirieron para inactivar el cuadro.

Dependientes

La disminución de la inflamación posterior al tratamiento

La inactividad de la toxoplasmosis ocular

La recurrencia de la toxoplasmosis ocular

Las complicaciones del tratamiento de la toxoplasmosis ocular

Operacionalización de variables

1. Toxoplasmosis ocular activa: Lesión sugestiva de TO con las siguientes características clínicas:
 - a. Lesión dentro de las arcadas en polo posterior, denominada zona 1: donde la lesión amenaza la visión, es decir se extiende 2 diámetros de disco de la fovea.
 - b. Lesión en la proximidad del nervio óptico o la mácula
 - c. Inflamación severa en cámara anterior o vítreo.

Se evaluó la localización de la lesión según el ojo afectado dando un número según la región que afectaban:

1= macular

2= Adyacente a las arcadas temporales (perimacular)

3=ecuador

4=periferia

5= peripapilar

2. Agudeza visual: Medida con escala de Snellen, tomándose inicialmente en su primer consulta en donde se detectó la actividad de la toxoplasmosis, posterior al tratamiento entre los 10-15 días subsecuentes la agudeza visual final, siendo la que presentó en la última consulta que se tiene en el expediente electrónico.

Se convirtieron los valores de Snellen a logMAR para realizar análisis estadístico.

3. Recurrencia de la toxoplasmosis ocular: Después de terminar tratamiento y presentar inactivación clínica de la TO, cualquier cuadro que cumpliera con los criterios de TO activa. Se evaluó con 0= no recurrencia y 1 = recurrencia.
4. Vitreítis: Medida cómo presente o ausente el hallazgo de celularidad inflamatoria aguda en el vítreo. Medida como 0=ausente 1= presente.
5. Complicaciones de la TO: Determinadas como daño directamente ocasionado por la enfermedad sin haber sido ocasionadas por el tratamiento (presentadas previas a la instauración del mismo). Por ejemplo la cicatrización en área macular, la hipertensión ocular asociada al cuadro inflamatorio inicial sin haber recibido tratamiento tópico, la presencia de sinequias o catarata como resultado de la inflamación en cavidad vítrea o en cámara anterior.
6. Complicaciones de tratamiento: Las presentadas inmediatamente posterior a la instauración del tratamiento sin importar si fue sistémico o paraocular como en el caso de la hipertensión ocular, hiposfagma por la inyección paraocular, dolor, toxicidad o hipersensibilidad.
7. Presión intraocular: se tomo la presión intraocular con tonómetro de Goldmann antes de iniciar el tratamiento y en la cita subsecuentes, tomándose como incremento significativo un aumento mayor a 2 mmHg.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva. Para comparar la mejoría en la agudeza visual en los distintos esquemas de tratamiento se utilizó la prueba de ANOVA de medidas repetidas y para comparar el porcentaje de recurrencia se empleó la prueba de chi-cuadrada ambas con un alfa de 0.05. Se ocupó el paquete estadístico SPSS versión 17.

RESULTADOS

Se encontraron 167 pacientes de enero del 2001 a julio del 2009 que cumplieron con los criterios de inclusión. La edad media del inicio de los síntomas fue de 32.167 años. Fueron 74(44.31%) pacientes del género masculino y 93(55.68%) del género femenino figura 1.

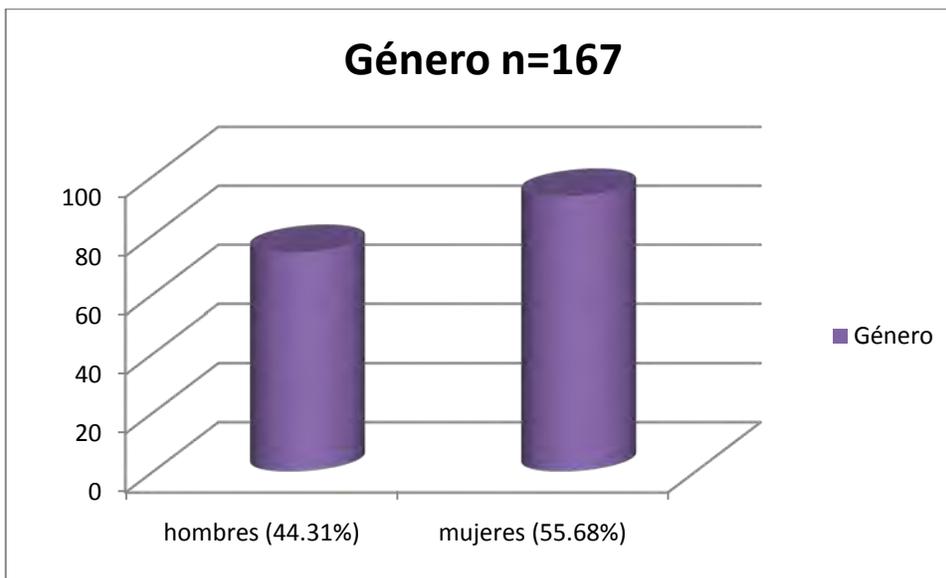


Figura 1. Distribución de los pacientes con toxoplasmosis ocular activa por género

Los principales síntomas que presentaron como motivo de consulta fueron baja visual y miodesopsias presentados en la figura 2. La distribución de la afección por ojo fue de 75 pacientes con afección de ojo derecho, 84 ojo izquierdo y 8 ambos ojos (figura 3).

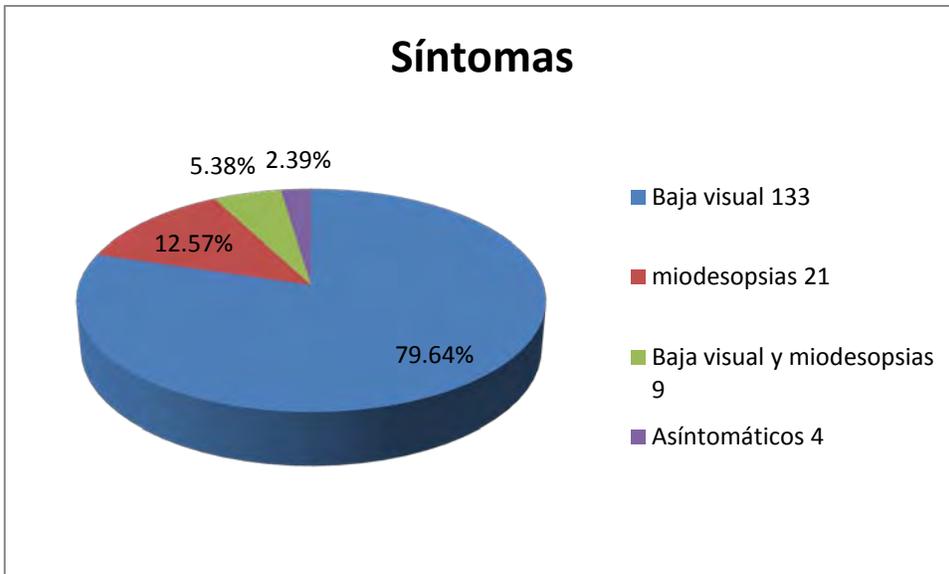


Figura 2. Distribución de los principales síntomas presentados como motivo de consulta.

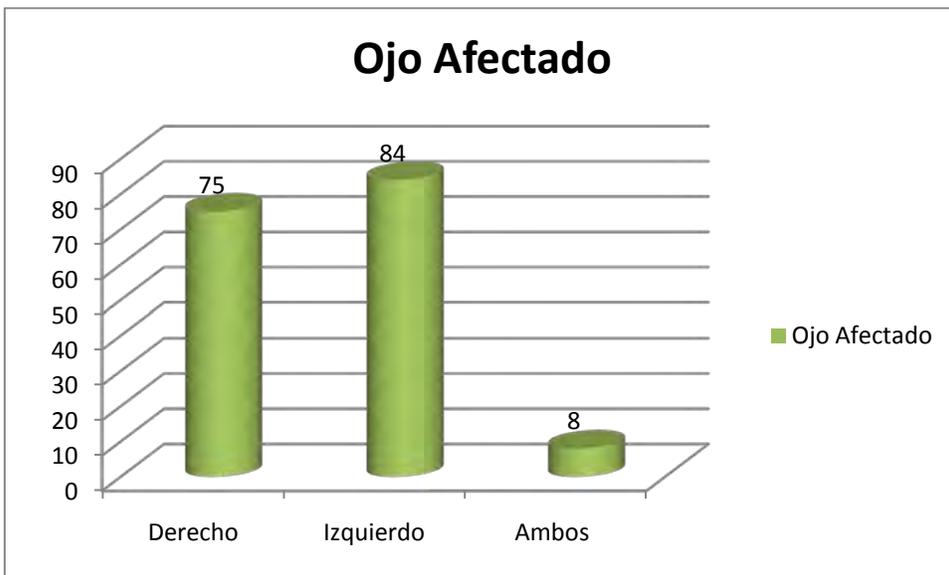


Figura 3. Distribución de la afección por ojo de los pacientes con toxoplasmosis ocular.

Las principales localizaciones de las lesiones principales en cada ojo fueron maculares, perimaculares, ecuador, periferia y peripapilar mostrándose la frecuencia de cada una en las figuras 4 y 5.

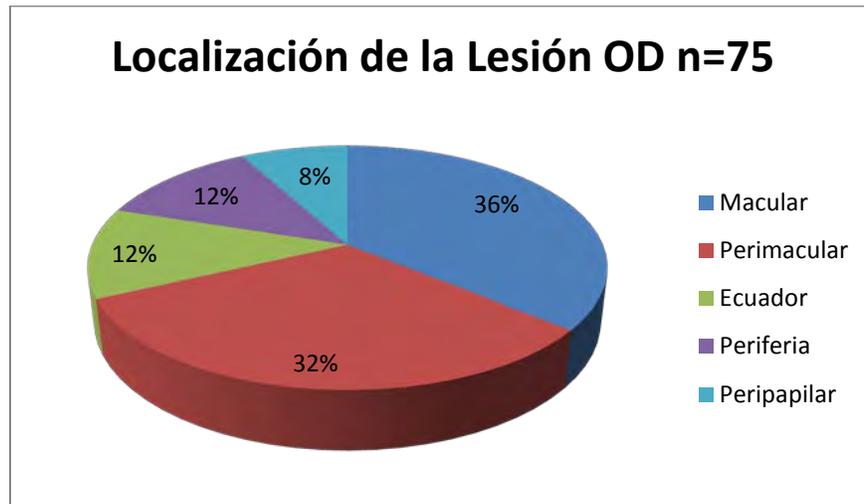


Figura 4. Distribución de la localización de la lesión activa en los pacientes con afección del Ojo derecho.

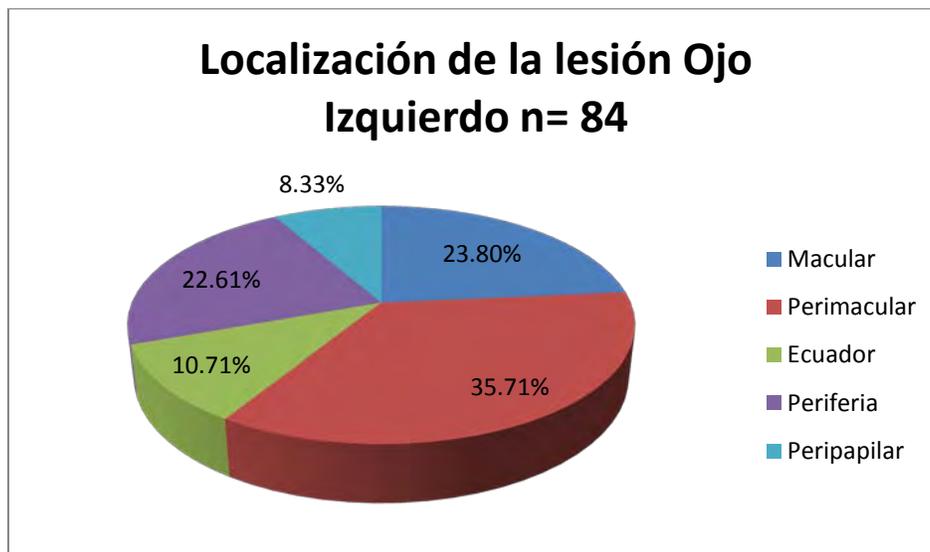


Figura 5. Distribución de la localización de la lesión activa en los pacientes con afección del ojo izquierdo.

Las principales alteraciones encontradas en el segmento anterior fueron celularidad, depósitos retroqueráticos y catarata las cuáles se muestran en la figura 6. El 65.86% de los casos presentaron vitreitis. Las principales complicaciones presentadas por la activación de la toxoplasmosis fueron: cicatrización coriorretiniana, turbidez vítrea, catarata, desprendimiento de retina, edema macular y membrana epirretiniana (figura 7).

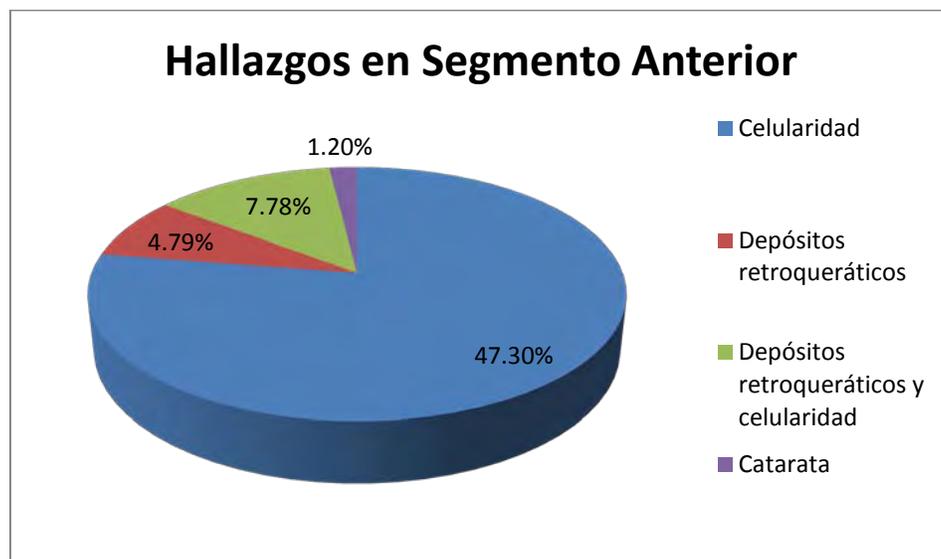


Figura 6. Distribución de los principales hallazgos encontrados en el segmento anterior de los pacientes con toxoplasmosis ocular.

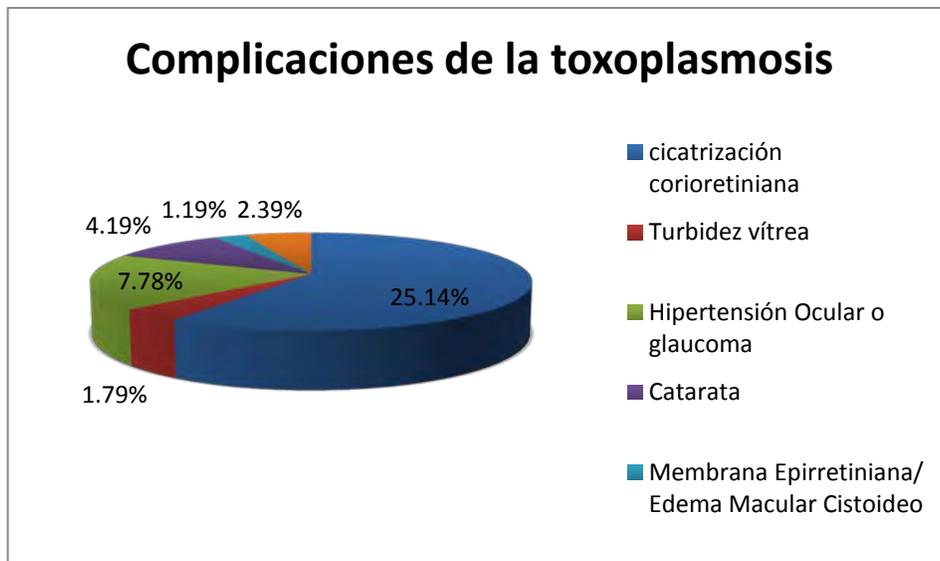


Figura 7. Distribución de las complicaciones secundarias a la toxoplasmosis ocular.

Setenta y cuatro (44.31%) pacientes recibieron tratamiento sistémico previo a la aplicación de paraocular, consistiendo en TMP/SMX, clindamicina, prednisolona, prednisolona con algún antibiótico o la combinación de TMP/SMX con clindamicina (Figura 8). Se les aplicó paraocular de clindamicina con betametasona a 130 (77.84%) pacientes desde 1 hasta 11 aplicaciones en promedio 3.21. El 28.14% de los pacientes recibió tratamiento sistémico con TMP/SMX o clindamicina más prednisolona posterior a la aplicación de paraocular los demás esquemas se encuentran descritos en la figura 9.

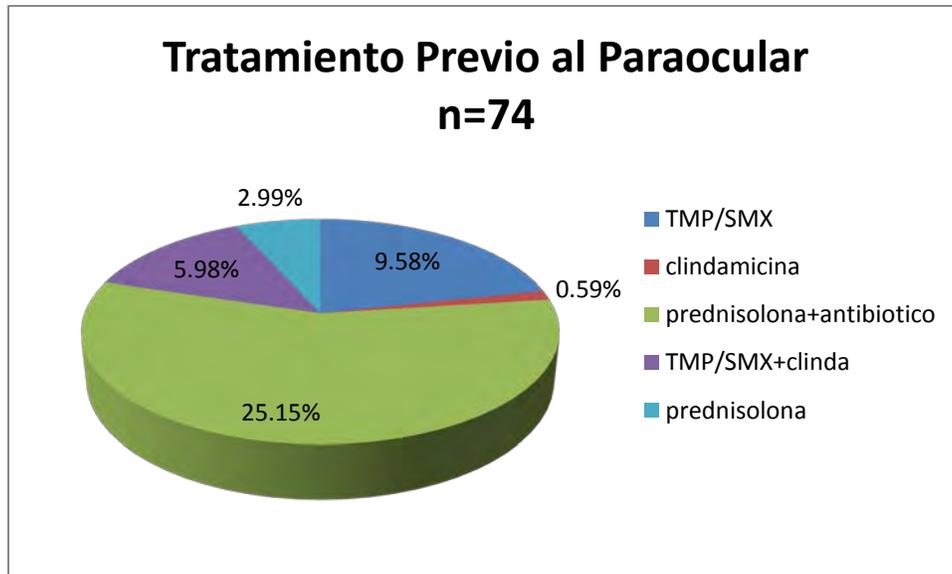


Figura 8. Distribución del tratamiento sistémico instaurado previo al paraocular

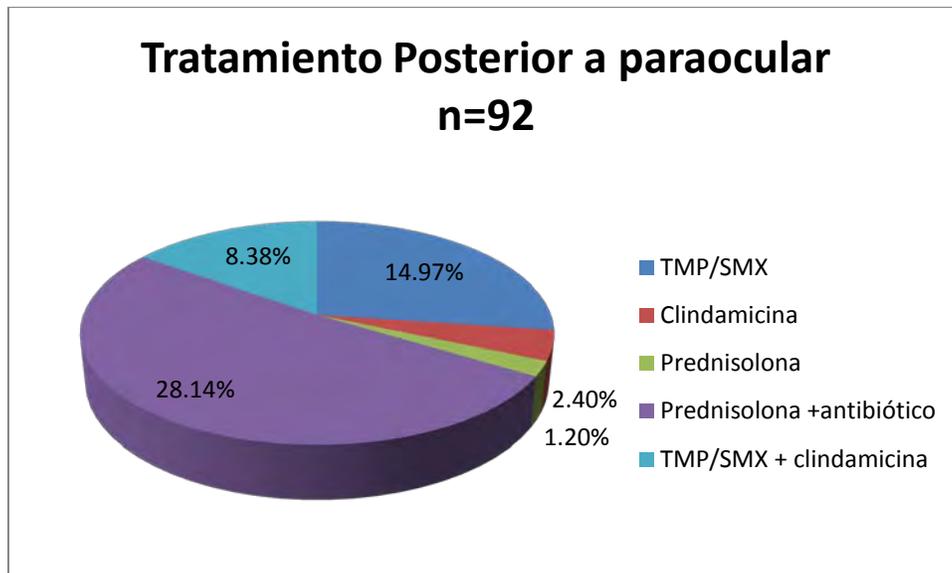


Figura 9. Distribución de los esquemas de tratamiento instaurados posteriores al paraocular.

En el análisis estadístico para encontrar si existía mejoría de la agudeza visual convirtiendo a logMAR, con cada uno de los esquemas de tratamientos (solo tratamiento sistémico, tratamiento sistémico con paraocular, o solo tratamiento con

paraocular). Se observó una mejoría en todos los grupos de tratamiento estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) tabla 1, figura 10. No se observó una diferencia estadísticamente significativa al comparar los tres esquemas de tratamiento ($p = 0.6$).

Tratamiento		Promedio	DE	N
Sistémico con paraocular	Pre	.819	.875	64
	Post	.491	.640	64
Sistémico	Pre	.445	.576	38
	Post	.206	.325	38
Paraocular	Pre	.597	.761	65
	Post	.370	.542	65

Tabla 1. Agudeza visual en logMAR promedio pre y post tratamiento en los tres esquemas de tratamiento.

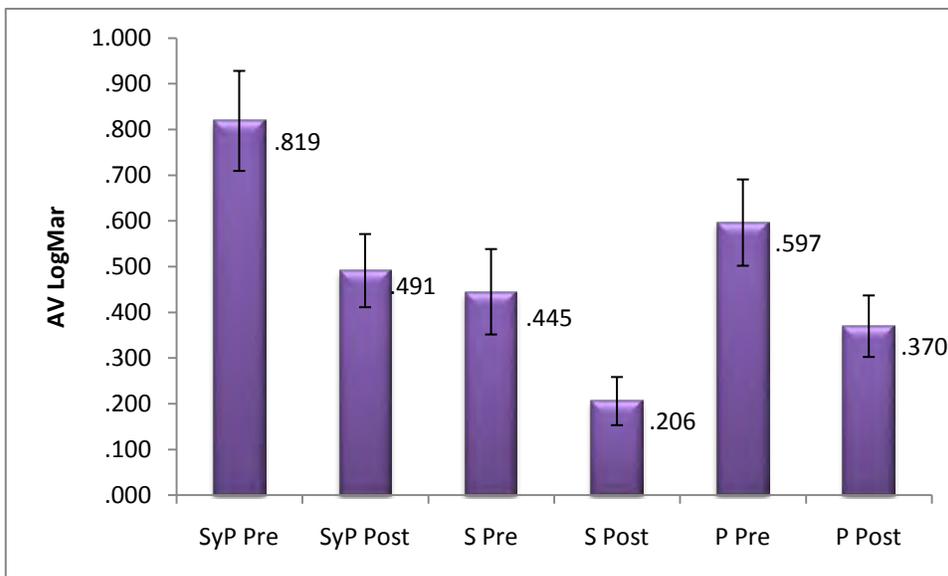


Figura 11. Promedio agudeza visual logMAR en los 3 esquemas pre y posterior al tratamiento.

La presión intraocular inicial media fue de 15.29 mmHg y la posterior al tratamiento fue de 14.38 mmHg. En 45 pacientes (26.94%) hubo incrementó en más de 2 mmHg en la presión intraocular posterior al inicio del tratamiento de los cuáles 36 (21.55%) fue posterior a la aplicación del paraocular, sin embargo solo 2 pacientes alcanzaron rango de hipertensión ocular mayor de 25 mmHg, y en ambos casos se disminuyó a rangos normales con el uso temporal de hipotensores oculares.

No se reportaron complicaciones ni efectos adversos del tratamiento sistémico. En cuanto al tratamiento con paraocular se encontraron 3 pacientes hiperreactores a esteroides, 2 presentaron catarata posterior a la aplicación del paraocular y tratamiento sistémico y solo un paciente se reportó con hemorragia subconjuntival posterior a la aplicación del paraocular.

En 2 casos no hubo remisión del cuadro, hasta el momento que se siguieron en nuestro centro. El seguimiento medio fue de 22.26 meses.

En 22 (13.17%) casos hubo reactivación del cuadro, 10 fueron tratados solo con paraocular, 2 solo con tratamiento sistémico y 10 con paraocular más tratamiento sistémico (Figura11).

Se comparó con chi-cuadrada la presencia de recurrencia en los distintos esquemas, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes tratamientos tabla 2. ($p=0.25$).

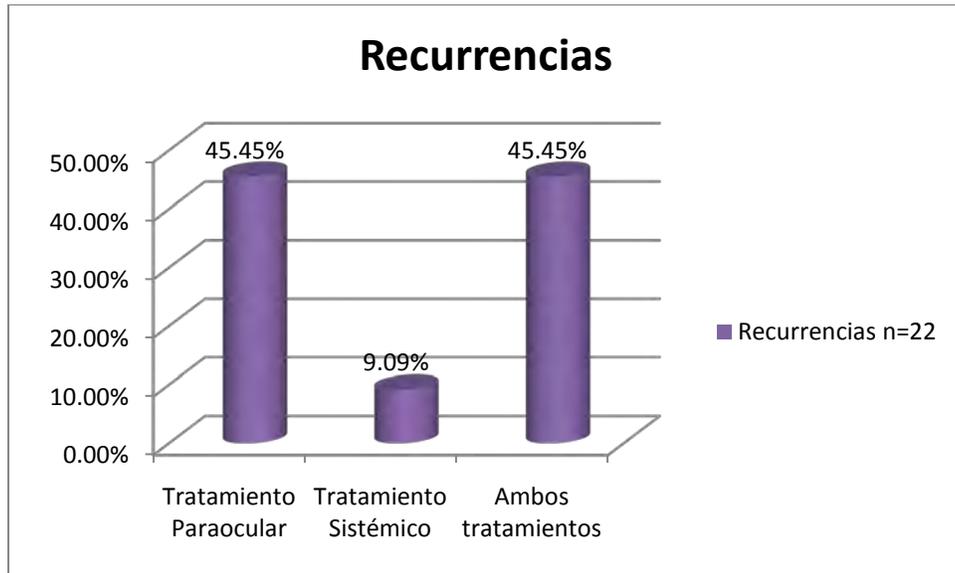


Figura 11. Distribución de acuerdo a los tres esquemas de tratamiento de la presencia de recurrencias

Tratamiento	Recurrencia		Total
	No	Sí	
Sistémico con paraocular	54 84.4%	10 15.6%	64 100%
Sistémico	36 94.7%	2 5.3%	38 100%
Paraocular	53 84.1%	10 15.9%	63 100%
Total	143 86.7%	22 13.3%	165 100%

Tabla 2. Distribución de las recurrencias de acuerdo al esquema de tratamiento.

Se realizaron pruebas de serología para anticuerpos IgG e IgM contra

Toxoplasmosis en 50 de los pacientes encontrando los resultados reportados en la

Tabla 3.

Serología	Número de Casos	Porcentaje
IgG positivo	29	58%
IgM positivo	1	2%
IgG e IgM positivo	12	24%
IgG e IgM negativos	8	16%

Tabla 3. Resultados de serología de los anticuerpos anti-toxoplasma IgG e IgM.

Discusión

En este estudio la toxoplasmosis ocular activa fue más prevalente en el género femenino (55.68%) a diferencia de lo encontrado en la cohorte de Neves et al de toxoplasmosis adquirida fue mayor el número de pacientes del género masculino (59.5%). La edad media de nuestros pacientes fue de 32.16 años, similar a la encontrado en el estudio de Neves la cual fue de 34 años ²⁹.

El 79.4% de los pacientes acudió a consulta por presentar disminución de la visión, lo cual fue el síntoma más común seguido por la presencia de miodesopsias, lo cual es similar a lo reportado en la literatura ¹⁴. Las principales complicaciones asociadas a la activación de la toxoplasmosis y la inflamación generada fueron cicatrización corioretiniana en un 25.14%, el resto de las complicaciones como hipertensión ocular o glaucoma, catarata, edema macular, membrana epiretiniana o desprendimiento de retina fueron menos frecuentes, siendo más prevalentes en la edad pediátrica ¹⁴.

El 44.31% de los pacientes recibieron algún esquema de tratamiento sistémico previo a la aplicación del paraocular de clindamicina con betametasona, el esquema más utilizado (25%) fue de antibiótico (TMP/SMX, clindamicina o ambos) con prednisolona, aunque no es el esquema clásico de tratamiento se ha visto que tanto el TMP/SMX como la clindamicina alcanzan concentración adecuada y se observa disminución del tamaño de las lesiones así como disminución de la duración de la inflamación ²¹⁻²³. El 28.14% de los pacientes continuó con esquema de tratamiento sistémico de antibiótico + prednisolona

posterior a la aplicación del primer paraocular. Aunque en nuestro estudio no se reportaron efectos adversos al tratamiento sistémico, se ha reportado que el 5% de los pacientes presentan efectos adversos a las sulfas ²¹.

En cuanto a las complicaciones de la aplicación del paraocular no se presentó ningún caso de endoftalmitis fulminante, la cual es de las complicaciones más graves y por la cual en muchos centros no se utiliza este esquema de tratamiento ²⁸. Esto probablemente se deba a que todos los pacientes fueron cubiertos con clindamicina en la misma aplicación y en muchos casos con antibióticos sistémicos. Aunque el 21.55% de los pacientes presentó un incremento en la presión intraocular mayor de 2 mmHg posterior a la aplicación del paraocular, solo 2 alcanzaron una presión intraocular mayor de 25 mmHg y los 2 casos se controlaron con el uso temporal de hipotensores oculares, por lo cual el riesgo de hipertensión ocular no es una limitante para la aplicación del tratamiento paraocular en pacientes que no tengan diagnóstico de hiperreactores a esteroides.

No todos los pacientes se realizaron estudios de serología, sin embargo solo el 24% de los casos fue IgG e IgM positivo, 58% fue IgG positivo y 16% de los pacientes con cuadro activo tuvo resultados serológicos negativos. Por lo cual podemos concluir al igual que en otros estudios que el diagnóstico así como la decisión de iniciar tratamiento es primordialmente clínico, aunque estamos obligados a descartar otras causas de uveítis posterior y solicitar anticuerpos anti-toxoplasma.

En cuanto a la mejoría de la agudeza visual se compararon los distintos esquemas con la agudeza visual pre y post tratamiento, en todos los grupos observamos una mejoría estadísticamente significativa con una $p < 0.0001$, sin embargo no encontramos diferencias significativas entre los distintos grupos de tratamientos. Se realizó un análisis comparando 5 esquemas en donde se subdividía el esquema de tratamiento sistémico con paraocular, en si el tratamiento sistémico había sido solo previo al paraocular, solo posterior o ambos y no se encontraron tampoco diferencias estadísticamente significativas. Nuestros resultados en cuanto a la eficacia de los tratamientos sistémicos es parecido a lo reportado en la literatura, ya que no hay reportes previos del tratamiento paraocular de clindamicina con betametasona no son comparables con resultados previos^{20,24}.

El 13.17% de los casos presentaron recurrencias, aunque la mayoría de estos casos fueron solo tratados con paraocular no la diferencia no fue estadísticamente significativa entre los distintos grupos de tratamientos $p = 0.25$. En algunos estudios se ha probado el tratamiento intermitente a largo plazo de TMP/SMX para prevenir las recurrencias de la retinocoroiditis, utilizando una dosis de 60 mg de TMP con 160 mg de SMX. Se observaron en este estudio recurrencias en 6.6% vs el grupo placebo que presentó 23.6% de recurrencias. Aunque en su grupo de tratamiento la recurrencia fue menor que en nuestros pacientes, no fue tan alta nuestra recurrencia como en su grupo placebo. Se deben considerar los efectos adversos a largo plazo del tratamiento sistémico versus la disminución del riesgo de presentar recurrencias²¹.

CONCLUSIONES

La toxoplasmosis ocular es la principal causa de uveítis posterior y por lo tanto tiene una gran relevancia saber identificar y tratar adecuadamente a los pacientes que la presenten. En nuestro estudio se describe el tratamiento con clindamicina y betametasona paraocular como una opción terapéutica para los pacientes con TO activa en combinación o como una alternativa al tratamiento sistémico, siendo efectiva para mejorar la agudeza visual de los pacientes afectados. Aunque se observó que todos los esquemas de tratamiento son útiles para mejorar la sintomatología de los pacientes con TO, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos por lo que se debe valorar el riesgo beneficio de cada una de las opciones aplicadas de forma individual en cada paciente. No se encontraron efectos adversos significativos con ninguno de los esquemas de tratamientos utilizados en nuestro Instituto, por lo que se puede considerar como seguro el empleo de paraocular de clindamicina con betametasona. Tampoco se encontró mayor riesgo de presentar recurrencias de forma estadísticamente significativa en ninguno de los esquemas. Independientemente del esquema utilizado todos los pacientes tuvieron una mejoría significativa en la agudeza visual, por lo que todos son opciones viables para mejorar el cuadro de la TO activa.

Referencias Bibliográficas

1 Silveira C, Belfort R Jr, Burnier M Jr, Nussenblatt R 1988. Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. *Am J Ophthalmol* 106: 362-364.

2 Silveira C, Belfort R Jr, Muccioli C, Abreu MT, Martins MC, Victora C, Nussenblatt RB, Holland GN 2001. A follow-up study of *Toxoplasma gondii* infection in Southern Brazil. *Am J Ophthalmol* 131:351-354.

3 Vallochi AL, Muccioli C, Martins MC, Silveira C, Belfort R Jr, Rizzo LV 2005. The genotype of *Toxoplasma gondii* strains causing ocular toxoplasmosis in humans in Brazil. *Am J Ophthalmol* 139: 350-361.

4 Nussenblatt RB, Belfort R Jr . Ocular toxoplasmosis. An old disease revisited. *JAMA* ; 1994 271: 304-307.

5 Howe DK, Honoré S, Derouin F, Sibley LD. Determination of genotypes of *Toxoplasma gondii* strains isolated from patients with toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1411-1414.

6 Howe DK, Sibley DL. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *J Infect Dis* 1995 172: 1561-1566.

7 Montoya JG, Parmley S, Liesenfeld O, Jaffe GJ, Remington JS. Use of the polymerase chain reaction for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 1999; 106: 1554-1563.

8 Belfort-Neto R, Nussenblatt V, Rizzo L, et al. High prevalence of unusual genotypes of *Toxoplasma gondii* infection in pork meat samples from Erechim, Southern Brazil. *An Acad Bras Cienc* 2007; 79: 111-114.

9 Vallochi AL, Goldberg AC, Falcai A, et al. Molecular markers susceptibility to ocular toxoplasmosis, host and guest behaving badly. *Clin Ophthalmol* 2008; 4: 1-12.

10 Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:973-988.

11 Mets MB, Chhabra MS 2008. Eye manifestations of intrauterine infections and their impact on childhood blindness. *Surv Ophthalmol* 2008;53: 95-111.

12 Kump LI, Androudi SN, Foster Cs. Ocular toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005;33:455-460.

13 Holland GN 2004. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol*; 2004 137: 1-17.

- 14 Bosch-Driessen LH, Berendschot TT, Ongkosuwito JV, Rothova A. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology*; 2002 109: 869-878.
- 15 Rothova A. Ocular manifestations of toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol*; 2003 14: 384-388.
- 16 Holland GN, Engstorm RE, Glasgow BJ, et al. Ocular Toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1988; 106:653-667.
- 17 Fekkar A, Bodaghi B, Touafek F, et al. Comparison of immunoblotting, calculation of the Goldmann-Witmer coefficient, and real-time PCR using aqueous humor samples for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1965-1967.
- 18 Holland GN, Lewis KG. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002;134:102-14.
- 19 Guex- Crosier Y. Update on the treatment of ocular toxoplasmosis. *Int. J. Med. Sci.* 2009; 6(3):140-142.
- 20 Stanford MR & Gilbert RE. Treating ocular toxoplasmosis - current evidence *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104(2): 312-315.

- 21 Silveira C, Belfort RJr., Muccioli C, et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 2002;134:41-6.
- 22 Tabbara KF, O'Connor GR. Treatment of ocular toxoplasmosis with clindamycin and sulfadiazine. *Ophthalmology* 1980; 87: 129-134.
- 23 McMaster PR, Powers KG, Finerty JF, Lunde MN 1973. The effect of two chlorinated lincomycin analogues against acute toxoplasmosis in mice. *Am J Trop Med Hyg* 22: 14-17.
- 24 Lakhanpal V, Schocker SS, Nirankari VS. Clindamycin in the treatment of ocular toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 1983; 95: 605-613.
- 25 Rothova A, Bosch-Driessen LE, van Loon NH, Treffers WF 1998. Azithromycin for ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1306-1308.
- 26 Pearson PA, Piracha AR, Sen HA, Jaffe GJ. Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients. *Ophthalmology* 1999; 106: 148-153.
- 27 Meneceur P, Bouldouyre MA, Aubert D, et al. In vitro susceptibility of various genotypic strains of *Toxoplasma gondii* to pyrimethamine, sulfadiazine, and atovaquone. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1269-77.

28 O'Connor GR, Frenkel JK. Editorial: Dangers of steroid treatment in ocular toxoplasmosis. Periocular injections and systemic therapy. *Arch Ophthalmol* 1976; 94: 213.

29. Neves ES, Bicudo L, Curi A, et al. Acute acquired toxoplasmosis: clinical-laboratorial aspect and ophthalmologic evaluation in a cohort of immunocompetent patients. *Mem Inst Oswaldo Cru* 2009;104(2): 393-396.