

Todo sobre toxoplasmosis

La toxoplasmosis ocular aún presenta interrogantes en cuanto a su patogénesis, diagnóstico y tratamiento. En la medida que el conocimiento de estos tópicos sea mayor, más simple y definitivo será su manejo.

Patogénesis

La toxoplasmosis ocular es una uveítis posterior recurrente con episodios autolimitados ocasionada por un parásito protozoario del orden de los coccidios denominado *Toxoplasma gondii*. Su nombre deriva de su forma de arco (del griego: *toxon*) y de un roedor del norte africano (*Cterodactylus gundi*) donde Nicolle y Manceaux descubrieron a este organismo unicelular a principios de siglo XX. Su relación con la enfermedad ocular humana fue puesta de manifiesto por Wilder en 1952 por medio del estudio patológico de ojos enucleados. Desde entonces, diversos estudios han demostrado que esta entidad es la de mayor prevalencia entre las uveítis posteriores (aproximadamente el 60%).

La proporción de individuos infectados por el toxoplasma varía de una población

a otra, yendo del 3% en algunas áreas de Estados Unidos a más del 90% en algunas áreas del sur de Brasil. Las vías de contagio comúnmente conocidas incluyen el consumo de carne mal cocida –en especial de cerdo–, verduras y frutas mal lavadas, leche no pasteurizada, huevos crudos y las transfusiones sanguíneas. Otras vías descritas son la inhalación de ooquistes esporulados y la ingesta de agua corriente contaminada con el parásito.

Uno de los puntos de conflicto en la epidemiología de la toxoplasmosis ocular con implicancias en el conocimiento de la patogénesis consiste en determinar si la infección congénita o la adquirida representan el grupo de mayor prevalencia. Los estudios de Perkins a principios de la década del 70 demostraron que si bien el contacto con el parásito se

hallaba en la mayoría de la población estudiada, la proporción de casos de compromiso ocular no aumentaba con la edad y por tanto la infección congénita era más prevalente que la adquirida. Sin embargo, los estudios realizados por Silveira y colaboradores en Erechim, al sur de Brasil, donde el contacto con el parásito abarca la casi totalidad de la población, revelaron que en oposición a lo anterior, la prevalencia del compromiso ocular se incrementaba con la edad, otorgándole mayor relevancia a la infección adquirida. Algunas especulaciones basadas en los datos epidemiológicos obtenidos hasta el momento sugieren que dos tercios de los casos de toxoplasmosis ocular son adquiridos.

La toxoplasmosis ocular es una uveítis posterior recurrente con episodios autolimitados ocasionada por un parásito protozoario del orden de los coccidios denominado **Toxoplasma gondii**.

Diagnóstico

La toxoplasmosis se manifiesta en el ojo por una retinitis. Esta es generalmente focal y adyacente a una cicatriz retinocoroidea, dado el carácter recurrente que mencionamos antes. Denominamos como **lesión típica** a esta forma de presentación. Como habitualmente se acompaña de abundante vitreítis, a la oftalmoscopia se obtiene el conocido signo de "faro en la niebla". Denominamos como **lesión atípica** a toda aquella que no se halle acompañada de ninguna cicatriz retinocoroidea, sea adyacente o no al área de retinitis o se encuentre en el ojo contralateral (**lesión primaria**); sea extensa (mayor a 4 áreas discuales); multifocal; lesión bilateral activa en el adulto.

La forma de presentación 1 representa la primera lesión de retinitis, lo que de ninguna manera significa que la parasitosis se halle en su etapa aguda. Puede haber lesiones primarias en el estadio crónico de la enfermedad sistémica y esto es porque el parásito una vez diseminado forma quistes, los cuales pueden permanecer latentes mucho tiempo en retina sana. Las formas 2,3 y 4 sugieren una disminución de la inmunidad celular (HIV, edad avanzada, linfomas, tratamiento inmunosupresor). También pueden observarse otras formas clínicas menos frecuentes, como la punctata externa, punctata interna, neuroretinitis y papilitis. Debemos distinguir estas formas clínicas del adulto de la congénita. Esta última es en la mayoría de los casos bilateral y su localización, si bien es predominantemente periférica, en una gran proporción de casos es macular. Esto

se debe al precoz desarrollo de la circulación en el polo posterior en relación a la periferia.

A medida que la retinocoroiditis se vuelve inactiva, sus bordes se vuelven más netos, luego comienza a pigmentarse en sus márgenes y con frecuencia deja visible a la esclera en el centro donde la inflamación fue más intensa.

Varios signos oftalmológicos acompañan a estas lesiones. En el segmento posterior, el que más comúnmente se halla es la vitreítis, normalmente más intensa en el área cercana a la retinitis. Puede haber inflamación vascular a predominio venoso y generalmente adyacente a la inflamación retinal, aunque puede también ser distante a la lesión. Se han descrito casos inclusive de periflebitis difusa (*frosted branch angiitis*) asociados a toxoplasmosis ocular. En el segmento anterior puede haber células inflamatorias en el humor acuoso, precipitados queráticos granulomatosos e hipertensión ocular. Estas manifestaciones anteriores son más frecuentes en los pacientes añosos, dado que el vítreo es menos firme y permite el pasaje de mediadores y células de la inflamación más fácilmente que en los jóvenes. Se ha descrito la asociación del síndrome de Fuchs a cicatrices retinocoroideas, lo que refuerza el concepto de que aquél sería la vía final

común de diversas agresiones intraoculares. Una escleritis adyacente al correspondiente área de retinitis puede hallarse en algunas ocasiones. En relación con estos signos, los síntomas más comúnmente hallados son miodesopsias por la vitreítis y visión borrosa por la retinitis, el edema retinal o una vitreítis intensa. Cuando hay compromiso del segmento anterior por rebasamiento de la inflamación, se hallan dolor, fotofobia y visión borrosa.

Como consecuencia de la inflamación pueden desarrollarse complicaciones con el consiguiente deterioro permanente de la función visual. En la mácula puede haber cicatrices retinocoroideas en el caso de que la retinitis tuviera esta localización y pueden hallarse pliegues maculares por cicatrización de lesiones adyacentes a la misma. La generación de mediadores y células de la inflamación por lesiones inflamatorias retinales adyacentes o distantes al polo posterior, puede llevar a la formación de edema macular cistoideo. La organización del proceso inflamatorio o un edema macular cistoideo crónico facilitarían la aparición de membranas epirretinales. En las cicatrices retinocoroideas, a causa de la disrupción de la membrana de Bruch, se han informado membranas neovasculares coroideas. También han sido descritos desprendimientos de retina regmatógenos causados por un desprendimiento posterior del vítreo acelerado por la inflamación, en especial en ojos miopes o por desgarros localizados en las áreas de inflamación retinal, sobretodo si éstas son extensas. Además, por cercanía al área de retinitis pueden aparecer oclusiones vasculares inflamatorias o atrofia de

El tratamiento para la toxoplasmosis ocular dista de ser el ideal, ya que no sólo el efecto sobre el episodio activo no es totalmente evidente, sino que además no evita la aparición de ulteriores

Habitualmente se usan combinaciones de drogas para lograr sinergismo entre las cuales la combinación sulfadiacina-pirimetamina es la más usada.

papila. Otras complicaciones reportadas son neovascularización retinal con sangrado vítreo, cataratas, glaucoma y ptisis bulbi.

El diagnóstico de esta uveítis posterior en muy pocas ocasiones puede ser de certeza, ya que para ello debemos constatar la presencia del parásito en los tejidos y/o fluidos intraoculares. Por lo tanto, los tres requerimientos básicos que nos permiten sospechar con bastante probabilidad esta etiología son:

- La presencia de un foco de retinitis, generalmente asociado a una cicatriz retinocoroidea
- Evidencias del contacto con el parásito (serología positiva para toxoplasmosis)
- El tratamiento específico debe tener cierta efectividad para el control del episodio inflamatorio.

La serología que se investiga habitualmente es el título de inmunoglobulinas G y M (IgG e IgM). La concentración de IgM se eleva la segunda semana posterior al ingreso del parásito para llegar a su pico en el segundo mes, desde donde disminuye gradualmente hasta desaparecer al año. La concentración de IgG se eleva también a la segunda semana del contacto, llega a su máximo al segundo mes, para luego caer lentamente, permaneciendo presente toda la vida. Por tanto, en sentido amplio, cuando la IgM se halla presente, la infección se encuentra en su período agudo. Si en cambio, solo detectamos IgG, la infección se halla en su período crónico. Puede ocurrir que la serología sea negativa y la lesión en el segmento posterior sea altamente sospechosa de toxoplasmosis. En ese caso es necesario pedir al bioquímico que realizó dicho análisis el título, ya que

aunque esté por debajo del nivel considerado positivo, el hecho de haber anticuerpos orienta al diagnóstico. Existen casos en los que las características de las lesiones nos obligan a pensar en otros diagnósticos como la necrosis retinal aguda bilateral o la retinitis por citomegalovirus por ejemplo, en donde debemos obtener una mayor certeza para arribar a la etiología. En esas circunstancias, se debe recurrir al análisis de fluidos intraoculares, fundamentalmente a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para obtener evidencias de la presencia del ADN del patógeno intraocular. Este test tiene sus limitaciones ya que su sensibilidad con el primer B1, el más específico y sensible, es del 30%. Otro estudio, que no se realiza en nuestro país, es la medición de anticuerpos antitoxoplasma en el humor acuoso y su relación con su nivel en plasma, denominado cociente de Goldman-Witmer-Desmonts. Por tanto, y como en prácticamente toda enfermedad, siempre volvemos al mismo lugar común: la clínica es soberana.

Tratamiento

El tratamiento para la toxoplasmosis ocular dista de ser el ideal, ya que no sólo el efecto sobre el episodio activo no es totalmente evidente, sino que además no evita la aparición de ulteriores recurrencias.

En la sección Uveítis del Hospital de Clínicas tratamos prácticamente todas las lesiones activas. De todos modos, la literatura sugiere algunas que particularmente requieren tratamiento:

-Lesiones cercanas a la papila, mácula o a un vaso retinal importante.

-Vitritis intensa

-Lesión de más de un diámetro discal

-Disminución de la agudeza visual

-Persistencia de lesión activa por más de un mes

-Lesiones por infección adquirida, punctatas externas, y multifocales

Previo al tratamiento, si se va a utilizar la combinación pirimetamina - sulfadiacina- corticoides, es necesario pedir los siguientes estudios:

● hemograma completo con recuento plaquetario (a partir de allí se deberá realizar en forma semanal)

● glucemia (por los corticoides)

● PPD

Habitualmente se usan combinaciones de drogas para lograr sinergismo entre las cuales la combinación sulfadiacina-pirimetamina es la más usada. La sulfadiacina se administra el primer día a una dosis de 1 gramo cada 6 horas, para luego usarse 500 mg en la misma frecuencia. La pirimetamina, única droga que se ha probado efectiva para disminuir el tamaño de la lesión de retinitis -aunque en estudios no controlados- se da el primer día a una dosis de 50 mg/día y los subsiguientes, a una dosis de 25 mg diarios. Dado que dichas drogas producen depleción de folatos se indica además el uso de ácido fólico, que puede ser usado por el ser humano pero no por el parásito, el cual no tiene las enzimas necesarias para su transformación a ácido fólico. La dosis que usamos habitualmente es de 7.5 mg (1/2 comprimido) día por medio. Otras drogas usadas en diversos informes son la combinación trimetoprima-sulfametoxazol, la clindamicina sola o en combinación y las tetraciclinas (doxiciclina, minociclina y tetraciclina). Un capítulo aparte merecen los intentos por buscar drogas cisticidas a los fines de lograr la curación definitiva de esta parasitosis. Las dos drogas que in vitro demostraron cierto potencial para obtener dicho resultado fueron la azitromicina y

el atovaquone. Sin embargo, ninguna de ellas pudo detener la aparición de recurrencias posteriormente a su administración. Un estudio reciente, comparativo, randomizado y enmascarado sólo en cuanto a la evaluación de los resultados demostró que la combinación sulfadiacina-azitromicina es equivalente en eficacia a la de sulfadiacina-pirimetamina. Si bien el tamaño de las muestras no era adecuadamente grande, y por tanto la potencia del estudio no era alta, agrega una combinación más para el tratamiento de esta enfermedad. Otras vías de administración de medicación específica reportadas son la periocular y la intravítrea, usadas con la clindamicina.

El uso de corticoides se justifica en el control inflamatorio de episodios de uveítis posterior severos (retinitis extensa; compromiso macular, papilar o vascular

o vitreítis intensa). **Nunca** debe usarse solo debido al informe de casos fulminantes de toxoplasmosis ocular con la administración exclusiva del mismo. Cuando está indicado, comenzamos a dar corticoides orales 48 horas luego del comienzo del tratamiento específico en una dosis diaria matinal de metilprednisona 0.5-1.0 mg/kg, acompañada de protección gástrica (ranitidina 300 mg/día a la noche), la cual se irá disminuyendo una vez que le episodio inflamatorio haya sido controlado.

En casos de vitreítis persistentes está indicada la realización de vitrectomía.

En cuanto a profilaxis de las recurrencias, un trabajo publicado recientemente usa la combinación de trimetoprima sulfametoxazol en dosis de días alternos en pacientes que han sufrido múltiples episodios, observando una

protección del 76% de las recurrencias con un seguimiento de 20 meses.

La toxoplasmosis congénita, debido al alto porcentaje de lesiones retinocoroideas que se detectan en la evolución a largo plazo de la infección (82% a los 11 años), requiere tratamientos prolongados y en lo posible precoces. La combinación pirimetamina-sulfadiacina es usada habitualmente durante el período de un año. Sin embargo, en un trabajo presentado por Mets y colaboradores, a pesar de haber usado un régimen de tratamiento de esta naturaleza, el 29% de los niños presentó al año empeoramiento bilateral de la visión.