

MANEJO TERAPEUTICO DE LA TOXOPLASMOSIS

F. MONTOYA

INTRODUCCION

Las medidas terapéuticas para la toxoplasmosis son limitadas en el momento actual. El sistema inmunológico es capaz de mantenerlo asintomático, pero no es lo bastante eficiente para lograr la destrucción total del parásito. La terapia farmacológica es también insuficiente, ya que no dispone de drogas parasiticidas e incluso sólo tiene acción sobre las formas parasitarias de multiplicación rápida o taquizoitos. En conclusión, una vez infectados por el *T. gondii*, sea que presentemos o no manifestaciones clínicas, nos convertimos en portadores crónicos del mismo (1).

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Ningún caso asintomático requiere terapia, aunque tenga títulos muy altos de anticuerpos, a no ser que se trate de alguna de las siguientes situaciones: toxoplasmosis asintomática en mujer embarazada, toxoplasmosis congénita asintomática o toxoplasmosis accidental en personal de laboratorio.

Las formas clínicas de adquisición postnatal deben tratarse si la sintomatología es muy florida o pone en peligro la vida del paciente; es el caso de la toxoplasmosis en individuos inmunodeficientes o inmunosuprimidos. Las formas ganglionares, exantemáticas o semejantes a la mononucleosis, no deben recibir tratamiento a no ser que el estado general del paciente así lo exija; en estos casos se prefieren las drogas menos tóxicas (1). Los niños con toxoplasmosis congénita, sean o no sintomáticos, deben tratarse para evitar el progreso de la enfermedad y prevenir secuelas irreparables.

Con respecto a la toxoplasmosis ocular se

tratan generalmente las retinocoroiditis en fase activa, que suponen la presencia de taquizoitos, únicos responsables del cuadro inflamatorio agudo y susceptibles a la acción farmacológica (1). Algunos autores, sin embargo, plantean la posibilidad de tratar lesiones cicatriciales, con el objeto de impedir futuras reactivaciones y prevenir los daños subsecuentes. Para lograr lo anterior administran drogas de pretendida acción bradizoitocida (clindamicina), por ser los bradizoitos las formas remanentes en ese tipo de lesiones (2). Debe quedar claro que el tratamiento detiene o estabiliza los daños retinales, pero no permite la recuperación visual en casos de amaurosis total. También es importante anotar que drogas como sulfas y/o pirimetamina no ejercen efecto benéfico en los casos inactivos por su ineffectividad frente a los bradizoitos.

Toxoplasmosis de la mujer embarazada: La infección toxoplásmica adquirida durante el embarazo, sea o no sintomática, requiere tratamiento. La indicación terapéutica se deriva de los efectos deletéreos que puede sufrir el feto si el parásito invade sus tejidos. Es una situación análoga a la rubeola contraída durante el embarazo, pero con la diferencia que para la toxoplasmosis existe tratamiento específico que puede disminuir el riesgo de daño fetal. Además la toxoplasmosis no es teratógena y la frecuencia de daño fetal es muchas veces menor que la de la rubeola gravídica (3).

La infección contraída en el primer trimestre del embarazo afecta aproximadamente un 15% de los fetos, pero el compromiso puede ser tan severo que se presenta un aborto espontáneo o el feto puede quedar con alteraciones muy graves. En cambio, la infección en el tercer trimestre aunque compromete más fetos (60%) produce daños menos severos (3).

Únicamente se han informado dos estudios que demuestran una baja en la incidencia de toxoplasmosis congénita luego del tratamiento específico. Kaubig (4) en Alemania obtuvo

Dr. Fernando Montoya Maya: profesor departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Solicitud de separata al Dr. Montoya.

una disminución del 70% con la asociación sulfapirimetamina, administrada por dos o tres ciclos de 15 días cada uno, con descanso de dos a seis semanas entre los mismos. En los casos de toxoplasmosis del primer trimestre no suministró pirimetamina por sus posibles efectos teratogénicos. Desmonts y Couvreur (5) en Francia lograron una disminución del 60%, con la utilización del antibiótico espiramicina, desde el momento del diagnóstico hasta el fin del embarazo, en ciclos de tres semanas y descansos de dos. Estos y otros estudios han dejado en claro, además, que la transmisión fetal implica una infección placentaria previa luego de la cual existe un intervalo de tiempo para que se presente la infección fetal. Dicho intervalo permite la destrucción de las formas infectantes antes de contaminar al feto, si se administran drogas como la espiramicina de gran concentración placentaria. Teniendo en cuenta que un 30% o 40% de las infecciones fetales no se previenen farmacológicamente, se plantea la posibilidad del aborto terapéutico, obviamente en países donde está legalizado. Este procedimiento si se realiza en forma indiscriminada, lleva a pérdida de fetos sanos en un 85% de los casos. Algunos investigadores, para disminuir estas pérdidas innecesarias, indican el aborto cuando hay evidencia ecográfica de daños cerebrales (3). La detección exacta del feto infectado, que pudiera estar sujeto a aborto terapéutico, no es posible actualmente, al menos en nuestro medio y como procedimiento de rutina (punciones de líquido amniótico y muestras de sangre fetal, para análisis serológicos y parasitológicos).

Toxoplasmosis congénita: Todo recién nacido hijo de madre que sufrió una infección gestacional por *T. gondii*, esté o no sintomático deberá estudiarse para evidenciar una toxoplasmosis activa; si ésta se demuestra, recibirá tratamiento específico por un lapso mínimo de un año. Mientras se detecta la actividad, se le administrará al paciente un ciclo de tres semanas de tratamiento, sea con sulfa-pirimetamina o con espiramicina. El tratamiento no modifica los daños ya producidos, pero quizá impide el desarrollo de diversas secuelas. El esquema de un año de tratamiento se fundamenta en la experiencia de Couvreur en Fran-

cia, que posee la mayor casuística del mundo. No existen estudios controlados que permitan aseverar o negar la eficacia de otros esquemas terapéuticos más o menos largos (3).

Abortos a repetición: Se acepta en la actualidad que la toxoplasmosis no es responsable de abortos a repetición. Si este fenómeno ocurre en una paciente con serología antitoxoplasma positiva, no importa cuán altos sean sus niveles de anticuerpos, hay que pensar en otra etiología y la paciente no requiere tratamiento antitoxoplásmico. Hoy sabemos perfectamente que cualquier persona que se infecta con el toxoplasma, sea hombre o mujer, desarrolle o no cuadro clínico, sufra o no la enfermedad durante el embarazo, queda protegida por el resto de su vida. La reexposición futura al parásito no genera una nueva toxoplasmosis ni ocasiona abortos. La presencia de algunas formas quísticas del parásito en el útero de la paciente, tampoco propicia abortos a repetición (3).

Control terapéutico: A diferencia de otras enfermedades infecciosas, sífilis por ejemplo, cuyo control terapéutico implica el seguimiento tanto clínico como serológico del paciente, en la toxoplasmosis la efectividad se evalúa únicamente por el seguimiento clínico. El seguimiento serológico no aporta nada positivo y por el contrario puede causar confusión. Los niveles de anticuerpos pueden incrementarse, permanecer estables o incluso disminuir, sin que ello tenga relación con la evolución (3).

MEDICAMENTOS UTILIZADOS

Varias han sido las drogas utilizadas en el manejo de la toxoplasmosis. Las sulfas y la pirimetamina fueron las primeras ensayadas, demostrándose efecto sinérgico (6). La espiramicina, antibiótico del grupo de los macrólidos, resultó efectiva especialmente en la toxoplasmosis gestacional (5). Existe una experiencia limitada con la utilización de la clindamicina en la toxoplasmosis humana y animal (7,8). Otras sustancias de pretendida utilidad como las tetraciclinas y la rifampicina, sólo tienen un efecto discreto. Hasta el presente no se dispone de medicamentos que solos o en combinación superen el efecto antitoxoplásmico de la asociación sulfa-pirimetamina. Las alternativas

terapéuticas tienen la ventaja de una menor toxicidad, comportándose igualmente como toxoplasmostáticos.

Sulfas-pirimetamina: Las sulfas de corta acción, y muy especialmente la sulfadiazina, son los fármacos más potentes para el tratamiento de la toxoplasmosis animal; en asociación con la pirimetamina todas las sulfas, sean de corta, mediana o larga acción, presentan el mismo efecto. Observaciones similares se han hecho en el humano y podemos afirmar que el manejo de esta enfermedad no exige necesariamente de la sulfadiazina, a no ser que se vaya a utilizar como droga única (9). Otras sulfas como el sulfisoxazol (corta acción), sulfametoxazol (acción intermedia) y sulfametoxidiazina (larga acción) pueden usarse perfectamente en reemplazo de la sulfadiazina, asociadas con pirimetamina o con alguna otra droga de reconocido efecto antitoxoplásmico. Incluso, las sulfas de acción intermedia o las de larga acción permiten una administración más cómoda. En el neonato las sulfas de acción corta se pueden administrar cada 12 horas. Algunas publicaciones han informado la efectividad clínica de la combinación sulfadoxina-pirimetamina en el tratamiento de la toxoplasmosis, asociación esta de efecto retardado, de administración una sola vez semanal y de escasos efectos tóxicos (10). Algunos investigadores brasileños han utilizado la anterior combinación como tratamiento de la toxoplasmosis gravídica (11). Sin embargo, estaría contraindicada durante el primer trimestre del embarazo, por el potencial teratogénico de la pirimetamina.

Sulfas asociadas a otros medicamentos: Existen otros fármacos que usados conjuntamente con las sulfas tienen reconocido sinergismo. Experimentalmente la asociación sulfacilindamicina es ligeramente inferior en potencia a la de sulfa-pirimetamina, pero de menor toxicidad.

Por la semejanza del trimetoprim con la pirimetamina y su menor toxicidad hematológica, se han realizado diversos ensayos del producto en la toxoplasmosis (12). Usado en forma independiente no presenta ningún efecto; en combinación con sulfametoxazol produce buenos resultados. En animales de expe-

rimentación, su potencia es cinco veces inferior a la de la sulfa-pirimetamina (9). En definitiva, sulfa-trimetoprim es menos potente que sulfa-pirimetamina y estaría indicado en casos con trastornos hematológicos o en toxoplasmosis benigna, donde no se requiere de la mayor actividad de la sulfa-pirimetamina. La asociación sulfa-espíramicina es de potencia antitoxoplásmica similar a sulfa-trimetoprim y de gran utilidad en la toxoplasmosis gravídica, en individuos con afecciones hematológicas y, en general, en pasos benignos.

Pirimetamina. Administrada aisladamente esta droga ejerce un efecto antitoxoplásmico discreto (14). Siempre se debe utilizar combinada con sulfas. Dado que su vida media es hasta de cinco días, puede administrarse en forma interdiaria o aún más espaciada (3). Esta administración discontinua se reserva para casos benignos, para niños con toxoplasmosis congénita o cuando no se pueden realizar controles hematológicos periódicos. Sea con administración diaria o intermitente, el paciente debe recibir concomitantemente tabletas de levadura de cerveza, cuyo contenido en ácido folínico puede atenuar los trastornos hematológicos.

Clindamicina. Es un derivado semisintético de la lincomicina que presenta una actividad antitoxoplásmica mayor que la espíramicina y la sulfa-trimetoprim, pero inferior a sulfa-pirimetamina y sulfa-clindamicina. Se dispone únicamente de experiencia clínica en el manejo de la toxoplasmosis ocular, con buenos resultados (8). Se ha utilizado en los adultos a la dosis de 300 mgr, cuatro veces al día por una semana y luego durante tres a siete semanas adicionales a la dosis de 150 mgr, cuatro veces al día (15). En la toxoplasmosis ocular experimental del conejo al parecer se ha demostrado que no sólo tiene efecto contra los taquizoitos sino también contra los bradizoitos (10, 16); aunque esta acción no se ha demostrado en el hombre, si fuera cierta, la haría la droga de elección. Dada la posibilidad de algunas complicaciones como la colitis pseudomembranosa muchos clínicos aconsejan usarla con prudencia e incluso algunos oftalmólogos no la recomiendan (17).

Espíramicina. Antibiótico macrólido obte-

nido del *Streptomyces ambofaciens* en Francia en 1954 (18). Su espectro de acción lo asemeja a la eritromicina pero sus concentraciones tisulares son mayores. En sus indicaciones antibacterianas tiene en Francia mayor utilización que la eritromicina y presenta una mejor tolerancia digestiva. Su acción antitoxoplásmica es inferior a la de sulfa-trimetoprim. Su buena tolerancia, la carencia de toxicidad hematológica, el no ser teratogénica, la posibilidad de poder disminuir en un 60% la incidencia de toxoplasmosis congénita y una experiencia de más de 25 años de uso continuo, ha permitido a los clínicos franceses recomendarla como el tratamiento de elección de la toxoplasmosis gestacional. La dosis recomendada es de 3.000.000 de unidades, tres veces al día por tres semanas, descanso de dos semanas y repetición de ciclos similares hasta el fin del embarazo. La dosis en niños es de 300.000 unidades por kilogramo dividida en dos tomas diarias. No se aconseja su uso en toxoplasmosis con gran compromiso sistémico, ni como tratamiento único de la forma congénita. Algunos la consideran la droga de elección para la toxoplasmosis ganglionar y, en general, para todas aquellas formas clínicas que por su benignidad no justifican la utilización de sulfa-pirimetamina. Estudios en animales han demostrado sinergismo con las sulfas, cualquiera que sea la duración de su acción (13). No existen estudios controlados sobre el uso simultáneo de espiramicina y pirimetamina. A pesar de los niveles placentarios muy buenos que se obtienen con las dosis terapéuticas de espiramicina, la droga no atraviesa adecuadamente la barrera placentaria y se concentra insuficientemente en los tejidos fetales, permitiendo el desarrollo del parásito y las consiguientes alteraciones. Si la droga no se administra antes de la invasión fetal su acción deja mucho que desear. Quizá las sulfas asociadas a la espiramicina o a la pirimetamina resulten más efectivas en esta circunstancia.

Alergia a sulfas: En aquellos individuos con alergia a sulfonamidas no queda otra alternativa que utilizar la espiramicina o la clindamicina, independientemente de la gravedad del caso o de la localización de la infección.

Corticoesteroides: Sólo están indicados en

la toxoplasmosis ocular y en la miocárdica (20). En la primera, debido a que el proceso inflamatorio involucra una serie de fenómenos de hipersensibilidad retardada que sólo podrán controlarse con este tipo de sustancias. Están contraindicados en las coriorretinitis inactivas ya que pueden propiciar su reactivación. En la miocarditis toxoplásmica para corregir trastornos severos de la conducción o de la contractilidad miocárdica.

Duración del tratamiento:

Dependiendo de la forma clínica de la enfermedad se requieren uno o varios ciclos terapéuticos. Se acepta en general que el ciclo mínimo es de tres semanas. Los ensayos publicados con la asociación sulfa-pirimetamina en el tratamiento de la toxoplasmosis gravídica han demostrado efectividad con un mínimo de dos ciclos. En el caso de la espiramicina los ciclos se deben continuar hasta la terminación del embarazo. En la toxoplasmosis congénita el tratamiento dura un año, con ciclos de sulfa-pirimetamina de tres semanas intercaladas con ciclos de espiramicina de cuatro a seis semanas.

En los casos severos como la toxoplasmosis del inmunodeficiente, el tratamiento debe prolongarse por cuatro a seis semanas después de la mejoría clínica.

ABSTRACT

The spectrum of acquired toxoplasmosis ranges from subclinical lymphadenopathy to fatal acute fulminating disease. Asymptomatic lymphadenopathy may be accompanied by fever, myalgias, sore throat, headache, maculopapular rash, hepatosplenomegaly, and malaise. This mononucleosis-like disease should not be treated. Congenital toxoplasmosis is the result of an acute infection, usually asymptomatic, acquired by the mother during gestation. Infected newborns must be treated regardless of their manifestations. Active retinochoroiditis, which is caused by tachyzoites, as well as women infected during gestation should be treated.

Pyrimethamine and sulfonamides are both active against the trophozoite and are synergistic when used in combination. Spiramycin, a macrolide antibiotic, has been effective in

congenital toxoplasmosis when administered to women who acquired the infection during pregnancy.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ANDERSON S, TOXOPLASMA GONDII. En: MANDELL GL, DOUGLAS RG, BENNETT JE, eds. Principles and Practice of infectious diseases. New York: John Wiley and Sons, 1979. 2127-2137.
- 2.- PLATA RUEDA E, Estado actual del diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis. *Pediatría (Chile)* 1980; 23: 184.
- 3.- REMINGTON JS, DESMONTS G, Toxoplasmosis. En: REMINGTON JS, KLEIN JO, eds Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 2 ed Philadelphia: WB Saunders 1983; 143-263.
- 4.- KRAUBIG H, Erste praktische erfahrungen mit der prophylaxe der nonnatalen toxoplasrose. *Med Klin* 1963; 58: 1361.
- 5.- DESMONTS G, COUVREUR J, Congenital toxoplasmosis: a prospective study of the offspring of 542 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy. Pathophysiology of congenital disease. En: THALHAMMER O, BAUMGARTEN K, POLLAK A eds Perinatal medicine, sixth european congress. Stuttgart: Georg Thieme publishers, 1979; 51-60.
- 6.- EYLES DR, COLEMAN M, Synergistic effect of sulfadiazine and daraprim against experimental toxoplasmosis in the mouse. *Antibiotics and Chemother* 1953; 3:483.
- 7.- ARAUJO FG, REMINGTON JS. Effect of Clindamycin on acute and chronic toxoplasmosis in mice. *Antimicrob. Agents Chemother* 1974; 5:647.
- 8.- TATE GW, MARTIN RG, Clindamycin in the treatment of human ocular toxoplasmosis. *CAN J, Ophthalmol*, 1977; 12: 188.
- 9.- THIERMANN E, APT W, ATIAS A, LORCA M, OLGUIN J. A comparative study of some combined treatment regimens in acute toxoplasmosis in mice. *Am J Trop Med Hyg.* 1978; 27: 747.
- 10.- NYE F. Treating toxoplasmosis. *J Antimicrob Chemoth* 1979; 5: 244.
- 11.- BARBOSA JC, FERREIRA I. Sulfadoxine-pyrimethamine (Fansidar) in pregnant women with toxoplasma antibody titres. *Proceeding of the Xth International Congress of Chemotherapy. Current Chemotherapy* 1977; 1: 134.
- 12.- HUTCHINSON D, FARQUHAR J. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of malaria, toxoplasmosis, and pediculosis. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 419.
- 13.- PERRIN-FAYO e M, GARIN JP. La toxoplasrose pulmonaire. *Faits experimentaux et cliniques. Press, Med* 1960; 68: 1994.
- 14.- SUMMERS WA. The chemotherapeutic efficacy of 2,4-diamino-5-p chlorophenyl-1-6-ethyl pyrimidine (Daraprim) in experimental toxoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg* 1953; 2: 1037.
- 15.- AMATO-NETO W, SOUZA-DIAS CR. Tratamento da retinocoroidite toxoplasmótica com o cloidrato de clindamicina. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1984;26: 110.
- 16.- TABBARA LF, NOZIK RA, O'CONNOR R. Clindamycin. Effects on experimental ocular toxoplasmosis, in the rabbit. *Arch Ophthalmol* 1974; 92: 244.
- 17.- DHAWAN VK, THADEPALLI H. Clindamycin: A review of fifteen years of experience. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 1133.
- 18.- KERNBAUM S. La spiramycine. Utilisation en thérapeutique humaine. *Sem Hop Paris* 1982;58: 289.
- 19.- GARIN JP, PELLERATJ, MAILLARD M, WOEHRLEHEZES R. Prevention of congenital toxoplasmosis in the pregnant woman by spiramycin. *Lyon Medical* 1969; 5: 21.
- 20.- AMATO-NETO V. Tratamento de toxoplasrose. *Rev Med* 1982; 64: 8.