

Antibióticos sistémicos para retinocoroiditis por toxoplasmosis. Revisión sistemática de la literatura

Systemic antibiotics for toxoplasmic retinochoroiditis. Systematic literature review

Antibióticos sistémicos para retinocoroiditis por toxoplasmoses. Revisão sistemática da literatura

Diana Lucía Hernández Navarro¹, Jorge Hernando Donado Gómez², Anna Carolina de la Cruz Barrera³, Julio César Montoya Ramírez³

RESUMEN

Objetivo: el objetivo principal de esta revisión sistemática es evaluar eficacia y seguridad de los antibióticos sistémicos en la retinocoroiditis activa por toxoplasmosis.

Metodología: se realizó una búsqueda en la que se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados o cuasi aleatorizados. Se excluyeron estudios en pacientes inmunocomprometidos. Se incluyeron estudios de pacientes tratados para retinocoroiditis aguda o con cicatrices retinocoroideas inactivas y con historia de dos o más episodios recurrentes de enfermedad activa. Se incluyeron regímenes de antibióticos conocidos (trimetoprim/sulfametoxazol, pirimetamina/sulfadiazina, pirimetamina/azitromicina) y ampliamente utilizados contra el *Toxoplasma gondii*.

Resultados: los resultados primarios para esta revisión fueron agudeza visual y aparición de recurrencias, definidas como un nuevo foco de inflamación retinocoroidea adyacente a una cicatriz previa. Los resultados secundarios fueron efectos adversos, reducción del tamaño de la lesión retinocoroidea y duración, severidad y frecuencia de los signos y síntomas por la inflamación intraocular.

Conclusiones: todavía existe una falta de evidencia que soporte el antibiótico y dosis óptima ideal para el manejo de retinocoroiditis por toxoplasmosis, así como tratamiento profiláctico ideal para las recurrencias.

Palabras clave: toxoplasmosis ocular; coriorretinitis; recurrencia.

ABSTRACT

Objective: The main objective of this systematic review is to evaluate safety and efficacy of systemic antibiotics in active toxoplasmic retinochoroiditis.

Methods: An important search was conducted which included randomized or quasi-randomized controlled clinical trials. Studies carried out in immunocompromised patients were excluded. Studies of patients treated for acute retinochoroiditis or patients with inactive retinochoroidal scars and a history of two or more recurrent episodes of active disease were included.

-
- 1 Oftalmóloga. Sub-especialista en Retina y Vítreo. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia
 - 2 Epidemiólogo clínico Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor titular Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia
 - 3 Residentes de la Especialización en Oftalmología. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, 2012. Medellín, Colombia

Dirección de correspondencia: Anna Carolina de la Cruz Barrera. Correo electrónico: ankara0711@gmail.com

Fecha de recibido: 28 de mayo de 2012

Fecha de aprobación: 7 de septiembre de 2012

Well-known antibiotic regimens (trimethoprim/sulfamethoxazole, pyrimethamine/sulfadiazine, pyrimethamine/azithromycin), which have been widely used against *Toxoplasma gondii*, were included.

Results: The primary outcomes for this review were visual acuity and recurrences, defined as a new focus of inflammation next to a preexisting scar. Secondary outcomes were adverse effects, reduction of retinochoroidal lesion size and duration, severity and frequency of signs and symptoms due to intraocular inflammation.

Conclusions: There is still a lack of evidence to support the antibiotic and optimal dosage for the treatment of toxoplasmic retinochoroiditis, as well as the best prophylactic treatment for recurrences.

Keywords: toxoplasmosis, ocular; chorioretinitis; recurrence.

RESUMO

Objetivo: o objetivo principal desta revisão sistemática é avaliar eficácia e segurança dos antibióticos sistémicos na retinocoroidite ativa por toxoplasmoses.

Metodologia: realizou-se uma busca importante em onde se incluíram ensaios clínicos controlados aleatorizados ou quase aleatorizados. Excluíram-se estudos em pacientes imuno-comprometidos. Incluíram-se estudos de pacientes tratados para retinocoroidite aguda ou com cicatrizes retinocoroidites inativas e com história de duas ou mais episódios recorrentes de doença ativa. Incluíram-se regimes de antibióticos conhecidos (trimetoprim/sulfametoxazol, pirimetamina/sulfadiazina, pirimetamina/azitromicina) e amplamente utilizados contra o *Toxoplasma gondii*.

Resultados: os resultados primários para esta revisão foram agudeza visual e aparição de recorrências, definidas como um novo foco de inflamação retinocoroidite adjacente a uma cicatriz prévia. Os resultados secundários foram efeitos adversos, redução do tamanho da lesão retinocoroidite e duração, severidade e frequência dos signos e sintomas devido à inflamação intraocular.

Conclusões: ainda existe uma falta de evidência que suporte o antibiótico e dose ótima ideal para o manejo de retinocoroidites por toxoplasmoses, bem como tratamento profilático ideal para as recorrências.

Palavras chave: toxoplasmose ocular; coriorretinite; recidiva.

INTRODUCCION

La toxoplasmosis es una infección parasitaria muy común en humanos, se estima que afecta más de la tercera parte de la población mundial y es responsable de la mayoría de los casos de uveítis infecciosa y puede ser congénita o adquirida^{1,2}.

La infección en humanos ocurre cuando se ingiere carne mal cocida que contiene quistes tisulares, o agua y/o comida que contiene ooquistes excretados por gatos infectados. La ruta específica de transmisión no está bien establecida y la gran mayoría se infecta sin darse cuenta. La seroprevalencia varía de acuerdo con los hábitos higiénicos de la población^{3,4}.

La transmisión congénita ocurre cuando la madre adquiere el *Toxoplasma gondii* por primera vez durante el embarazo, infecta la placenta y entra posteriormente a la circulación fetal. La transmisión congénita varía de acuerdo con el tiempo de gestación en el que la madre adquiere la infección^{5,6}. La infección en el primer o segundo trimestre puede resultar en toxoplasmosis congénita severa o incluso la muerte fetal, en el tercer trimestre, usualmente, los recién nacidos son sanos. Si un niño nace con toxoplasmosis congénita y no recibe tratamiento, puede desarrollar coriorretinitis o retraso del crecimiento^{7,8}. La prevalencia de recién nacidos con toxoplasmosis congénita varía entre uno a diez por 10 000 nacidos vivos⁹.

Históricamente ha sido aceptado que las cicatrices de toxoplasmosis ocular son residuales luego de una infección congénita. La evidencia serológica reciente ha mostrado que la infección adquirida es más común de lo que se pensaba^{10,11}.

La toxoplasmosis ocular constituye una causa importante de pérdida visual y es asintomático en algunos casos, pero, en la mayoría de las veces, cursa con pérdida visual, dolor y fotofobia, por lo que es preciso instaurar un tratamiento adecuado¹².

El curso de la enfermedad en adultos inmunocompetentes es autolimitado. El parásito forma quistes latentes en la retina que pueden activarse años después de la infección inicial y da lugar a retinocoroiditis aguda, así como a la formación de nuevas lesiones¹³.

En la mayoría de los casos, el cuadro de retinocoroiditis por toxoplasma es típico y el diagnóstico se puede hacer clínicamente. Incluye retinitis focal unilateral adyacente a una lesión retinocoroidea pigmentada previa y vitreítis. En algunos casos las lesiones pueden ser atípicas con extensas áreas de necrosis retinal o retinocoroiditis sin lesiones o cicatrices adyacentes previas o retinocoroiditis en ambos ojos^{14,15}.

El tratamiento ideal debe ser la completa erradicación del parásito y limitación de la inflamación. Debe abarcar medicamentos sistémicos antiparasitarios con o sin corticosteroides por un periodo de cuatro a ocho semanas, según la severidad de la enfermedad¹⁶.

Existen varios regímenes antibióticos para el tratamiento de los focos activos en pacientes previamente infectados por *T. gondii*. El objetivo del tratamiento antibiótico es reducir la duración y severidad de los síntomas de inflamación intraocular aguda, el riesgo de disminución visual permanente y el riesgo de episodios recurrentes. Todavía no existe consenso mundial sobre el tratamiento ideal¹⁷.

¿Cuál sería el antibiótico sistémico más adecuado en términos de eficacia y seguridad en el tratamiento de la retinocoroiditis activa por toxoplasmosis? Dada la alta prevalencia de retinocoroiditis por toxoplasmosis, debe tenerse claro cuál es el tratamiento óptimo en cada paciente. Con esta revisión sistémica se pretende evaluar los efectos de los diferentes regímenes antibióticos sistémicos en retinocoroiditis activa por toxoplasmosis y en la prevención de las recurrencias de la misma. Además, se busca identificar el antibiótico óptimo en pacientes con retinocoroiditis por toxoplasmosis ocular activa o recurrencias, así como su dosis efectiva, tiempo de tratamiento y efectos adversos.

METODOLOGÍA

Se incluyeron estudios de pacientes de cualquier edad tratados para retinocoroiditis por toxoplasmosis aguda o con cicatrices retinocoroideas inactivas y con historia de dos o más episodios recurrentes de enfermedad activa, quienes fueron tratados de forma profiláctica. Los estudios debían ser ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria o ensayos clínicos cuasi aleatorizados. Se excluyó cualquier estudio en pacientes inmunocomprometidos.

Tipos de intervenciones

Se incluyeron regímenes de antibióticos conocidos trimetoprim/sulfametoxazol, pirimetamina/sulfadiazina, pirimetamina/azitromicina y ampliamente utilizados contra el *T. gondii*. Este tratamiento se podía administrar por vía oral, intramuscular o intravenosa.

Resultados primarios

Agudeza visual después de la intervención en cualquier escala de medición.

Aparición de recurrencias, definidas como un nuevo foco de inflamación retinocoroidea adyacente a una cicatriz previa.

Resultados secundarios

Efectos adversos (cualquiera) incluida la trombocitopenia o leucopenia, efectos gastrointestinales, efectos alérgicos, elevación de la creatinina o de las enzimas hepáticas.

Reducción del tamaño de la lesión retinocoroidea al finalizar el tiempo de seguimiento (cualquier medida).

Duración, severidad y frecuencia de los signos y síntomas debidos a la inflamación intraocular causados por la retinocoroiditis por toxoplasmosis.

Fuentes de información y búsqueda

Nuestra búsqueda incluyó las siguientes bases de datos electrónicas: The Cochrane Controlled Trials Register - Central/CCTR, contenido en the Cochrane Eyes and Vision Group 2011. Medline (1966 a abril 2011). Embase (1980 a abril 2011). Lilacs (1982 a 2011). Pascal (1984 a junio 2011).

Los términos MESH utilizados fueron: \Toxoplasmosis,-Ocular", \Toxoplasmosis,-Congenital", \Uveítis", \Chorioretinitis", \Clindamycin", \Pyrimethamine", \Tetracycline", \Trimethoprim-Sulfamethoxazole-Combination", \Azithromycin", \Lincomycin", \Dapsone", \Sulfadiazine", \Trimetrexate", \Leucovorin", \Sulfadoxine", \Sulsoxazole", \Ciprofloxacin", \Spiramycin", \Roxithromycin", \Doxycycline", \Miomycin", \Erythromycin", \Macrolides", \Sulfonamides", \Sulfamerazine", \Prednisone", \Prednisolone", \Minocycline", \Clarithromycin", \Nifurtimox", \Methotrexate".

Búsqueda en otras fuentes

Se buscó en simposios internacionales de uveítis, artículos internacionales sobre revisiones de uveítis, no se contactaron compañías farmacéuticas con estudios clínicos realizados por ellos. Se hizo contacto con expertos, se revisó la bibliografía de los artículos que se identificaban y las revisiones de tema, revisión de estudios en desarrollo en www.clinicaltrials.gov.

Proceso de recolección de datos

Dos revisores (DA y MC) de forma independiente revisaron títulos y abstract de ensayos clínicos controlados aleatorizados en los que se compararon regímenes de tratamiento con antibióticos sistémicos, en pacientes con focos activos de retinocoroiditis por toxoplasmosis.

La extracción de los datos a partir de los ensayos se efectuó de forma independiente por DA y MC, los cuales evaluaron el riesgo de sesgos de cada uno de los artículos y extrajeron los datos en tablas prediseñadas. Luego, los datos fueron procesados por un sistema de doble verificación y se analizaron los datos. No se contactó a los autores de los artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión para nuestra revisión.

De forma independiente DA y MC extrajeron los datos relevantes de los ensayos clínicos controlados aleatorizados y los resultados o desenlaces primarios o secundarios de cada estudio.

El riesgo de sesgos se evaluó según la recomendación de la Colaboración Cochrane, que incluye: generación y ocultamiento de la secuencia aleatoria, cesamiento de la intervención, cesamiento de quien evalúa el desenlace, seguimiento de los participantes, reporte selectivo del desenlace y otros sesgos¹⁸.

Se utilizó el paquete estadístico "Review Manager" 5.1 de la Colaboración Cochrane para la realización de esta revisión sistemática. Se usó la valoración de los estudios primarios que recomienda la Colaboración Cochrane y que se emplea con el RevMan.

RESULTADOS

Selección de estudios

Se encontraron en total 382 estudios en los que se hacía referencia a la terapia y medicamentos utilizados en la toxoplasmosis ocular, éstos

incluían estudios experimentales en animales, tratamiento de la toxoplasmosis en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida (SIDA), tratamiento en toxoplasmosis ocular congénita y tratamiento láser.

Identificamos 12 estudios potencialmente relevantes. Uno de ellos se refería al tratamiento de la retinocoroiditis por toxoplasma en pacientes con SIDA (Schimkat 1995), otro era una revisión retrospectiva (Yazici 2009), dos eran revisiones de la literatura (Stanford 2009 y Commodaro 2009) y cinco estudios abarcaban el tratamiento con esteroides o antibióticos intravítreos (Kishore 2001, Sobrin 2007, Backhouse 2008, Lasave 2010 y Soheilian 2011).

Tres estudios cumplieron con los criterios de inclusión (Bosch-Driessen 2002, Silveira 2002 y Soheilian 2005). (Figura 1).

Características de los estudios y riesgo de sesgos

Bosch-Driessen 2002, estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, prospectivo con un total de 46 pacientes con toxoplasmosis ocular con amenaza para la visión, grupo uno con 24 participantes recibía azitromicina más pirimetamina, el grupo dos con 22 participantes recibía sulfadiazina más pirimetamina, con edades entre los 16 y 80 años. Al grupo uno se le administró la

combinación de pirimetamina (100 mg el primer día y luego 50 mg/día) más azitromicina (250 mg/día en siete participantes y 500 mg interdiario en 17 participantes) más ácido fólico (15 mg/día) y al grupo dos la combinación de pirimetamina

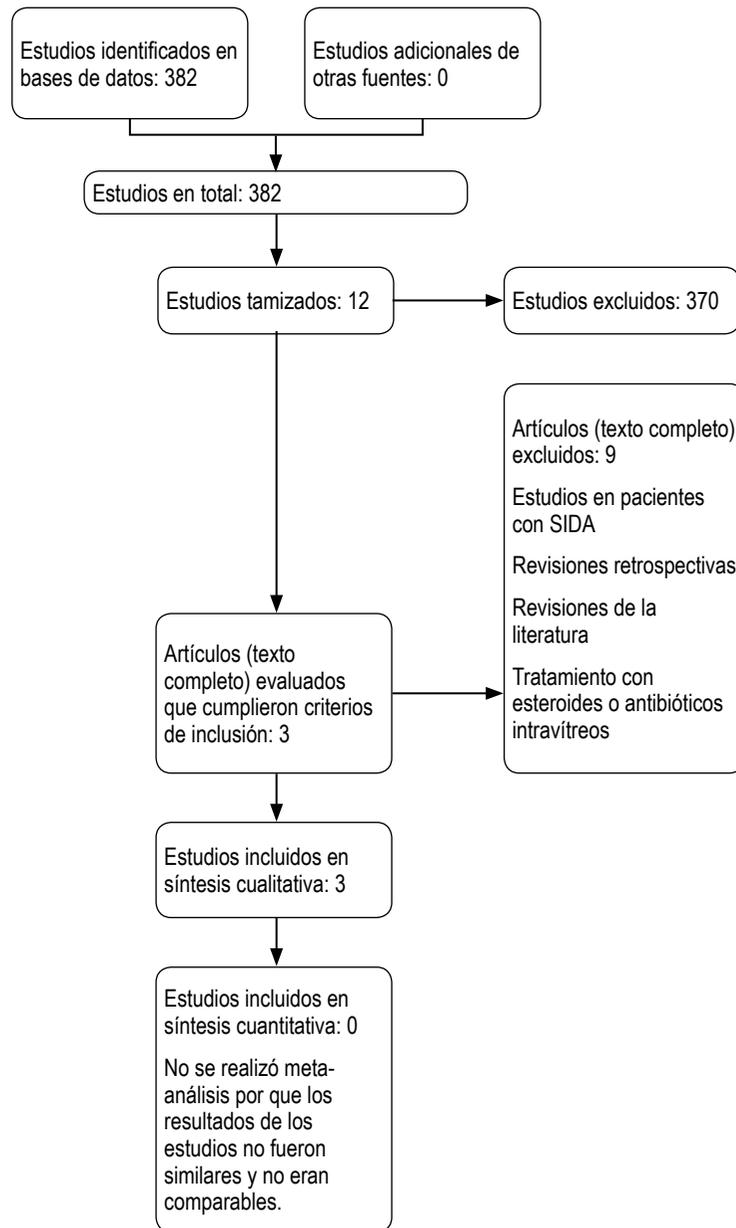


Figura 1. Flujograma de información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática.

(100 mg el primer día y luego 50 mg/día) más sulfadiazina (4000 mg/día) y ácido fólico (15 mg/día). Ambos grupos recibieron prednisona oral 40 mg/día, del día tres al diez, con una disminución gradual. No hubo diferencias en los dos grupos con respecto a la actividad inflamatoria o vitreítis en las primeras cuatro semanas (valor $p=0.6$), la persistencia de vitreítis en los primeros tres meses fue similar (valor $p=0.3$), no hubo diferencia estadísticamente significativa en el cambio del tamaño de la lesión durante el tratamiento (valor $p=0.99$), ni tampoco con respecto a la agudeza visual óptima (valor $p=0.60$). Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo pirimetamina más sulfadiazina (33% en el grupo uno vs 64% en el grupo dos valor $P=0.04$). Tres pacientes en el grupo pirimetamina más sulfadiazina tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a los efectos adversos. Los efectos adversos reportados en el grupo dos fueron: malestar general (23%), trombocitopenia (9%), misceláneos (9%), incremento en niveles de creatinina $>15\%$ (5%), aumento de enzimas hepáticas $>30\%$ (5%), diarrea (5%), prurito (5%), exantema (5%). El número de participantes que desarrollaron recurrencias luego del primer año del tratamiento fue similar en los dos grupos (valor $p=0.26$). Es un estudio con alto riesgo de sesgos (Figuras 2 y 3).

Silveira 2002, estudio clínico de intervención, abierto, aleatorizado, prospectivo con un total de 124 pacientes, con historia de retinocoroiditis toxoplásmica recurrente que se presentaban a la clínica Silveira en Brasil. Edad promedio 26 años (grupo de tratamiento) y 25 años (grupo control) la intervención consistía en el grupo de tratamiento en dar una tableta de trimetoprim (160 mg) y sulfametoxazol (800 mg) cada tres días durante

20 meses y para niños pequeños suspensión oral trimetoprim (40 mg/5 ml)/ sulfametoxazol (200 mg/5 ml) a dosis de 0.375 mg/kg oral cada tres días. El grupo control no usó medicamentos ni tampoco placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto edad (valor $p=0.80$), género (valor $p=0.33$), ni tampoco en el número de recurrencias, cuatro pacientes en el grupo de tratamiento (6.6%) y 15 pacientes en el grupo control (23.8%) (valor $p=0.01$). En el grupo de tratamiento cuatro pacientes

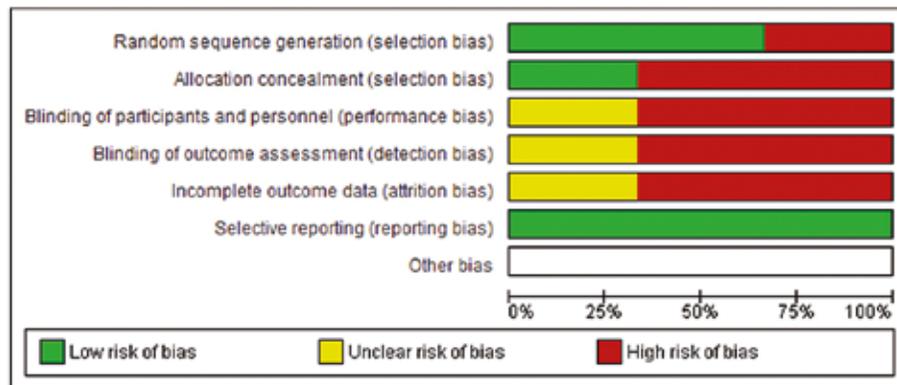


Figura 2. Riesgo de sesgos: presentado en porcentaje, incluidos los tres estudios.

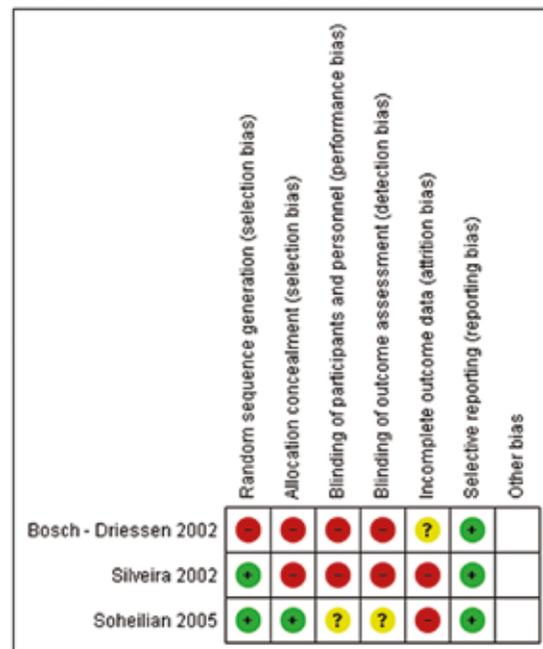


Figura 3. Riesgos para cada estudio

tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a reacciones alérgicas (eritema cutáneo que se resolvió cuando se suspendió la droga), en el resto de los pacientes no se describieron efectos adversos. Es un estudio con alto riesgo de sesgos (Figuras 2 y 3).

Soheilian 2005, estudio clínico controlado, simple ciego, aleatorizado y prospectivo, con un total de 71 participantes, (35 participantes recibieron tratamiento clásico con pirimetamina más sulfadiazina y 36 participantes recibieron tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol). El tratamiento clásico consistía en dosis inicial de pirimetamina 100 mg/día por dos días, seguido de 25 mg/dosis diario más sulfadiazina dos gramos/día por dos días, seguida de 500 mg cada seis horas y 5 mg de ácido fólico diario. El otro tratamiento consistió en dos tabletas de trimetoprim (80 mg)/sulfametoxazol (400 mg) cada 12 horas. El tratamiento fue dado por 6 semanas y se administró prednisolona oral 1 mg/Kg/día al tercer día de haber iniciado el tratamiento con desmonte a las dos semanas. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos con respecto al género (valor $p=0.54$) ni a la edad (valor $p=0.23$) ni con respecto a la disminución del tamaño de la lesión luego de seis semanas de tratamiento (61% en tratamiento clásico rango 10%-100% versus 59% rango 10%-100% en el grupo tratado con trimetoprim/sulfametoxazol $p=0.75$), de forma similar no hubo diferencia significativa en la agudeza visual luego del tratamiento en los dos grupos (20/25 en ambos, (valor $p=0.75$). No hubo diferencia con respecto a las recurrencias, tres pacientes en el grupo clásico y tres pacientes en el grupo trimetoprim/sulfametoxazol (valor $p=0.64$), los efectos adversos fueron similares en los dos grupos, limitándose a un paciente (2.9%) en el grupo de tratamiento clásico y un paciente (2.8%) en el régimen con trimetoprim/sulfametoxazol ($p=0.98$), ambos casos desarrollaron rash (Figuras 2 y 3).

DISCUSIÓN

La toxoplasmosis es una enfermedad de distribución mundial y la forma más común de

uveítis posterior que afecta cerca de un tercio de la población y es causa de pérdida visual¹.

Existen diferentes tratamientos disponibles y, en la mayoría de los casos, se usa la combinación de antiparasitarios y corticoesteroides. Se ofrecen regímenes terapéuticos según la población, ej: ancianos, niños y mujeres embarazadas e inmunocomprometidos¹⁹.

Nosotros en esta revisión sistemática no encontramos estudios clínicos aleatorizados controlados doble ciego que brinden un buen nivel de evidencia para comparar los regímenes antibióticos, dosis adecuadas, vías de administración y efectos adversos.

En nuestra revisión sistemática se incluyeron dos ensayos clínicos controlados que compararon dos regímenes antibióticos conocidos (Bosch-Driessen 2002 y Soheilian 2005) y otro que evaluó el efecto antibiótico en las recurrencias (Silveira 2002), se encontró riesgo de sesgos importantes, de los cuales aún no puede concluirse cuál es el manejo más adecuado de la retinocoroiditis por toxoplasma tanto en su fase aguda como en la recurrencia.

En el estudio Silveira 2002, la finalidad del mismo es recomendar o no un tratamiento antibiótico para prevenir la recurrencia, este estudio concluyó que el tratamiento intermitente a largo plazo con trimetoprim/sulfametoxazol, puede reducir la tasa de recurrencia de retinocoroiditis toxoplásmica durante 20 meses; sin embargo, se requieren estudios adicionales con un periodo de seguimiento mayor y mejor diseño metodológico para llegar a esta conclusión. Este estudio difiere de los otros dos mencionados en la revisión, en donde sí se comparan diferentes regímenes antibióticos conocidos en la enfermedad activa.

Al comparar la eficacia del tratamiento clásico (Soheilian 2005), consistente en pirimetamina/Sulfadiazina versus un tratamiento alternativo de trimetoprim/sulfametoxazol (ambos durante seis semanas y con la administración subsecuente de prednisolona 1 mg/kg/día al tercer día de inicio

de los antibióticos y con disminución gradual durante dos semanas) se encontró que en términos de reducción del tamaño de la lesión y mejoría en la agudeza visual fueron similares, la terapia con trimetoprim/sulfametoxazol parece ser una alternativa aceptable al tratamiento clásico, dado los costos, efectos adversos y co-administración de ácido fólico inherente a éste.

Al comparar los efectos de pirimetamina/azitromicina versus pirimetamina/sulfadiazina (Bosch-Driessen 2002), ambos durante cuatro semanas y complementados con ácido fólico más la adición de prednisona a partir del tercer día, se encontró que la eficacia de ambos regímenes fue similar, sin diferencias en tiempo de resolución de actividad inflamatoria, disminución en tamaño de la lesión y agudeza visual óptima. Sin embargo, la frecuencia y severidad de efectos adversos fue menor en el grupo de pirimetamina/azitromicina. La combinación pirimetamina/azitromicina parece ser una alternativa aceptable al tratamiento clásico.

El tratamiento en pacientes inmunocompetentes está justificado, por el contrario, el tratamiento es obligado en inmunocomprometidos. La mujer embarazada se trata en caso de seroconversión durante el embarazo y en casos de no seroconversión pero que exista foco activo ocular que amenace su visión²⁰. Los fármacos actuales están dirigidos contra la lesión activa y son incapaces, hoy día, de evitar las recurrencias. No existe una pauta ideal de tratamiento²⁰.

El objetivo del tratamiento antibiótico es reducir la duración y la severidad de los síntomas de inflamación intraocular, el riesgo de disminución visual permanente y el riesgo de episodios recurrentes. Por esta razón es importante tener un régimen antibiótico estandarizado, conocer las dosis adecuadas, vías de administración y efectos adversos¹⁷.

El beneficio práctico observado de los efectos de los medicamentos utilizados para esta enfermedad permanece en ser determinado, y el beneficio potencial de disminución de la duración

de la enfermedad no ha sido demostrado con ningún tratamiento²⁰.

Según la experiencia clínica existen indicaciones de tratamiento antitoxoplásmico que incluye: lesiones retinianas en el área papilomacular, lesiones en un vaso retinal grande, lesiones periféricas de gran tamaño con marcada reacción inflamatoria, y todas las lesiones en pacientes inmunocomprometidos²⁰.

Algunas autoridades creen que todas las lesiones activas deben ser tratadas. Una razón para esto es que incluso aquellas lesiones lejos de la mácula pueden estar asociadas con disminución de agudeza visual por edema macular, tracción macular o vitreítis severa. En adición, las lesiones activas producen taquizoitos que pueden diseminarse a la retina distal y enquistarse²⁰.

Hasta el momento no se cuenta con el tratamiento ideal, y si bien existen múltiples medicamentos, ninguno ha demostrado superioridad sobre el tratamiento clásico (pirimetamina - sulfadiazina - ácido fólico - esteroides). Los antiparasitarios utilizados actúan sobre el parásito que se replica, pero no sobre los quistes tisulares²⁰.

El tratamiento de la retinocoroiditis por toxoplasmosis ha cambiado dramáticamente durante los últimos años, las nuevas generaciones de oftalmólogos usan medicamentos como la atovacuona y la azitromicina para evitar eventos adversos indeseables; la tendencia actual es ser más agresivos y el cambio a otras terapias ocurre por la disponibilidad de las mismas²⁰.

En los últimos años ha ganado campo el uso de medicamentos no convencionales de tratamiento como la terapia intravítrea de clindamicina y dexametasona como alternativa al tratamiento oral en pacientes embarazadas, alérgicos a las sulfas y casos refractarios. Proporciona buenos resultados¹⁹.

La asociación de trimetoprim y sulfametoxazol también es popularmente utilizada en muchos

casos debido a la buena tolerancia, menor toxicidad, alta tasa de resolución y bajo costo. Además, se ha demostrado disminución de las recurrencias con el uso intermitente²⁰. Sin embargo, los beneficios de cualquier terapia alternativa deben ser medidos en una balanza: riesgos versus beneficios.

Las recurrencias de la enfermedad ocurren en las formas congénitas y adquiridas, los factores específicos responsables son desconocidos y se han propuesto múltiples causas. Los tratamientos a corto plazo de las lesiones retinocoroideas no previenen las recurrencias subsecuentes y éstas no se pueden predecir, además las tasas de recurrencia reportadas varían de una población a otra. Se considera que el uso apropiado de terapia a largo plazo para evitar las recurrencias debe ser considerado en situaciones específicas^{21,22}.

Otros cambios descritos han sido las grandes variaciones en el uso de los corticoesteroides orales, se usan después de iniciado el antiparasitario y se desmontan rápidamente para evitar la proliferación del parásito. Además, han sido utilizados de diferentes maneras, tópica o sistémica (oral, inyección subtenoniana) para conseguir una mejor penetración y menores eventos adversos. El uso de corticoides está justificado en inmunocompetentes, pero no en inmunosuprimidos²⁰. Existen muy pocos estudios que comparan la eficacia de las diferentes terapias que existen para el tratamiento de la retinocoroiditis por toxoplasmosis.

De acuerdo con la revisión sistemática del año 2002 sobre antibióticos versus control para retinocoroiditis por toxoplasma, encontramos que la evidencia sigue siendo débil para recomendar un régimen antibiótico ideal, y con respecto al tratamiento para la prevención de las recurrencias hasta el momento no hay evidencia definitiva²³.

Después del análisis de estos estudios, no se puede realizar un meta-análisis debido a que los resultados no son equiparables y la finalidad de cada uno de ellos difiere.

Limitaciones

Así los estudios sean ensayos clínicos controlados aleatorizados, no se realizó un enmascaramiento adecuado en ninguno de ellos, por lo cual la evidencia es pobre desde el punto de vista metodológico.

Ninguno de los tres estudios era doble ciego: en el estudio Bosch-Driessen (2002) se realizó enmascaramiento con respecto a la evaluación, el estudio Soheilian (2005) fue simple ciego y en el estudio Silveira (2002) no hubo enmascaramiento, lo cual constituye un alto riesgo de sesgos de detección y ejecución.

Sobre los datos incompletos al final del estudio. En todos los estudios las pérdidas fueron superiores al 5%, solo en el estudio de Bosch-Driessen 2002 los datos fueron tenidos en cuenta en el seguimiento, en los otros dos estudios (Soheilian 2005 y Silveira 2002) los datos no se incluyeron en el análisis final. Se perdieron del seguimiento estos pacientes.

En el estudio de Silveira 2002, los participantes fueron aleatorizados por medio de una lista generada por computador, constituyendo un bajo riesgo de sesgo de selección, así como en el estudio de Soheilian 2005 donde se utilizaron bloques iguales (cada uno con seis participantes), se asignó a uno u otro grupo mediante listas de aleatorización.

La principal debilidad de los estudios es el hecho de no realizar un enmascaramiento completo que incluya evaluadores y participantes.

Por no existir una evidencia acerca del tratamiento óptimo para una enfermedad tan prevalente en nuestro medio, como lo es la retinocoroiditis por toxoplasmosis, se deberían emprender ensayos clínicos controlados aleatorizados que respondan preguntas más específicas en cuanto al antibiótico ideal, dosis y tiempo de tratamiento. Los ensayos clínicos idealmente deberían ser doble ciego para aumentar el nivel de evidencia y se eviten los sesgos de detección y ejecución.

En conclusión, todavía existe una falta de evidencia que soporte el antibiótico y dosis óptima para el manejo de retinocoroiditis por toxoplasmosis, así como tratamiento profiláctico ideal para las recurrencias. Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego con alto nivel de evidencia para soportar el uso de antibióticos sistémicos en toxoplasmosis ocular.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés con respecto a la actual revisión sistemática.

REFERENCIAS

1. Muccioli C, Silveira C, Belfort R. Ocular toxoplasmosis. *Contemp Ophthalmol*. 2007;6(10):1-8.
2. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttrop-Schulten MS, van Ruyven RL, Klok AM, Hoyng CB, *et al*. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(1):34-40.
3. Bowie WR, King AS, Werker DH, Isaac-Renton JL, Eng SB, Marion SA. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. The BC Toxoplasma Investigation Team. *Lancet*. 1997;350(9072):173-7.
4. Bahia-Oliveira LM, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Orefice F, Addiss DG. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(1):55-62.
5. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med*. 1994;331(11):695-9.
6. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999;353(9167):1829-33.
7. Koo L, Young LH. Management of ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol Clin*. 2006; 46(2):183-93.
8. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection. *Pediatrics*. 1980; 66(5):767-74.
9. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, *et al*. Incidence of Toxoplasma gondii infection in 39 940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin Microbiol*. 1998; 36(10):2900-6.
10. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 1996;23(2):277-282.
11. Ongkosuwito JV, Bosch-Driessen EH, Kijlstra A, Rothova A. Serologic evaluation of patients with primary and recurrent ocular toxoplasmosis for evidence of infection. *Am J Ophthalmol*. 1999;128(4):407-12.
12. Holland GN, Lewis KG. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(1):102-14.
13. Stanford MR, See SE, Jones LV, Gilbert RE. Antibiotics for toxoplasmic retinochoroiditis: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2003; 110(5):926-32.

14. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: new directions for clinical investigation. *Ocul Immunol Inflamm* 2000;8(1):1-7.
15. Fardeau C, Romand S, Rao NA, Cassoux N, Bettembourg O, Thulliez P, *et al.* Diagnosis of Toxoplasmic Retinochoroiditis with Atypical Clinical Features. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(2):196-203.
16. Rothova A. Ocular manifestations of toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003;14(6):384-388.
17. Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, Dehghan NH, Yazdani S, Behboudi H, *et al.* Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology.* 2005;112(11):1876-1882.
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Loannidis JPA, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta – analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):1-30.
19. Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, Sadoughi MM, Dehghan H, Shahghadami R, *et al.* Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology.* 2011;118(1):134-41.
20. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(1):1-17.
21. Silveira C, Belfort R Jr, Muccioli C, Holland GN, Victoria CG, Horta GL, *et al.* The Effect of Long-Intermittent Trimethoprim/Sulfamethoxazole Treatment on Recurrences of Toxoplasmic Retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol.* 2002; 134(1):41-46.
22. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(6):973-88.
23. Gilbert RE, See SE, Jones LV, Stanford MS. Antibiotics versus control for toxoplasma retinochoroiditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (1):CD002218.