

Tratamiento de la Toxoplamosis: Esquemas para la Forma Congénita y en el Inmunosuprimido

Jorge Enrique Gómez Marín, MD, PhD
Profesor Asistente
Universidad Nacional de Colombia

La combinación de Pirimetamina-Sulfadiazina ha demostrado ser el antibiótico más efectivo para el tratamiento de la toxoplasmosis, sin embargo su utilización durante el embarazo se ve limitada por sus efectos teratogénicos si se administra en el primer trimestre. La base farmacológica que explica su acción terapéutica consiste en la eliminación de dos pasos en la vía biosintética que conduce a la formación del ácido folínico. El *Toxoplasma* no puede utilizar el ácido fólico ni el folínico del huésped para la síntesis de ácidos nucleicos por lo tanto debe fabricárselos a partir del ácido paraaminobenzoico (PABA). La Pirimetamina y las sulfamidas son activas independientemente para inhibir este paso y juntas son un excelente ejemplo de potencialización farmacológica. Las sulfamidas son análogas estructurales del PABA y la pirimetamina del ácido folínico. Estas drogas son activas para inhibir los taquizoitos pero sin ningún efecto sobre los quistes tisulares que contienen los bradizoitos, de allí la imposibilidad de erradicar la infección con el tratamiento, lo que tratamos es la enfermedad. Las sulfamidas que se utilizan son la sulfadiazina, la sulfamerazina, la sulfalene y la sulfadoxina (se obtiene comercialmente combinada con Pirimetamina bajo los nombres comerciales de Methipox y Falcidar). Estas sulfamidas tienen en común la propiedad de disolverse en cantidad suficiente en el líquido intracelular donde se encuentra el *Toxoplasma*. La sulfisoxasola (Gantrisin), la sulfadimetina y otras que se disuelven en el líquido extracelular no son efectivas. Las dosis empleadas deben suministrarse de acuerdo al tipo de sulfa ya que la vida media de cada una varía significativamente. La tasa de excreción es rápida en el caso de la sulfadiazina (4 a 10 horas) o lenta en el caso de la sulfadoxina (184 a 195 horas). Los efectos secundarios de las sulfas in-

cluyen su actividad antidiurética e hipoglicemiante. Se debe aconsejar el uso de agua bicarbonatada para alcalinizar la orina y evitar la precipitación de las sulfas en los túbulos renales.

Las reacciones adversas son en su mayor parte de tipo alérgico sin relación con la dosis, entre las principales se encuentran: complicaciones hematológicas en forma de trombocitopenia, neutropenia, aplasia medular, complicaciones dermatológicas en forma de erupción y generales como fiebre con o sin erupción y fiebre con vasculitis. Estas reacciones alérgicas son aún más frecuentes en el caso de los pacientes inmunosuprimidos. Otras complicaciones se deben a su efecto tóxico como la anemia hemolítica cuando existe déficit de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Existe el riesgo de ictericia nuclear en el recién nacido por competencia a nivel hepático con la glucoronoconjugación y a escala sérica por el desplazamiento de la bilirrubina conjugada, esto se puede prevenir cuando el niño presenta ictericia, utilizando barbitúricos que aceleren la síntesis de enzimas hepáticas en el recién nacido.

La pirimetamina (nombres comerciales: Erbaprelina o Daraprim, no se consiguen en Colombia) es un antifolínico inhibidor de la reductasa de tetrahidrofolato, debe administrarse en dosis altas durante los tres primeros días debido a que se absorbe y acumula lentamente en los tejidos; su vida media es de 4 días aproximadamente. Las dosis utilizadas en el adulto son de 75 mg en los primeros tres días y luego de 25 mg del cuarto día en adelante. En los niños se utiliza a la dosis de 2 mg /kg/día por los primeros tres días y luego se usa a la dosis de mantenimiento de 1 mg/kg/día. Los efectos secundarios incluyen síntomas gastrointestinales, bloqueo de la síntesis del ácido fólico llevando a anemia megaloblástica. Para evitar la anemia se debe administrar concomitantemente ácido fólico (Folinato de calcio o factor citrovorum, nombre comercial es Leucovorin) a la dosis de 10 a 25 mg/día por vía oral y en niños 5 mg, cada 4 días si el niño pesa menos de 10 kg, cada 3 días si pesa entre 10 y 15 kg y cada 2 días si pesa entre 15 a 20 kg. Las dosis de ácido fólico deben ajustarse de acuerdo al hemograma. Si no se consigue folinato de calcio se puede usar levadura de pan 5 gr/día. El ácido fólico puede ser utilizado por el huésped pero no por el *Toxoplasma*, por consiguiente aumenta el índice terapéutico de la mezcla pirimetamina-sulfadiazina. Debe anotarse que el ácido fólico no produce los mismos efectos.

En Europa existe gran confianza por un antibiótico macrólido, la espiramicina (nombre comercial, Rovamicina) derivado del *Streptomyces ambofaciens*, es un antibiótico de amplio espectro que interfiere la translocación ribosomal. Es moderadamente activo sobre el *Toxoplasma* aventajando a la Pirimetamina-Sulfa en que es más tolerable. No se han demostrado efectos teratogénicos y puede ser utilizado desde el primer trimestre de embarazo ya que no atraviesa la barrera placentaria, sin embargo se concentra muy bien en tejido placentario, por lo tanto su función es evitar ante todo que la infección llegue al feto. En un estudio multicéntrico reciente (1) sobre 144 embarazadas con infección aguda por *Toxoplasma*, la espiramicina no redujo la tasa de transmisión de la infección pero si redujo de manera significativa las secuelas, especialmente las más severas. La espiramicina tiene difusión en todos los tejidos y órganos, exceptuando el LCR y tiene una excreción hepática. Sus efectos secundarios posibles son vómito, diarrea y erupción macular.

La Clindamicina es muy efectiva en la toxoplasmosis experimental pero no se conocen referencias sobre su uso durante el embarazo, la droga pasa al feto y parece ser inocua para este. Atraviesa poco la barrera hematoencefálica pero las concentraciones mínimas que alcanza en LCR alcanzan a ser terapéuticas en el caso de la toxoplasmosis cerebral en el inmunosuprimido. El principal efecto adverso sería la colitis pseudomembranosa lo cual se puede evitar con adecuadas indicaciones al paciente sobre suspensión en caso de diarrea. Su principal utilidad reside como fármaco de segunda línea para los pacientes con reacciones alérgicas a las sulfas. No existen estudios sobre su eficacia en mujeres embarazadas ni en recién nacidos.

Se ha sugerido la combinación trimetoprim-sulfametoxazol para controlar los signos y síntomas de la toxoplasmosis pero esta combinación requiere dosis muy altas para ejercer algún efecto anti-*Toxoplasma* y por lo tanto no está indicada para tratamiento. Por ejemplo en un ensayo italiano con 71 pacientes la respuesta terapéutica fue de 57% cuando con Pirimetamina-sulfadiazina ha sido de más del 80%. (2). Lo que sí está bien demostrado es su eficacia como quimioprofilaxis para evitar episodios de toxoplasmosis cerebral en el paciente VIH con niveles de CD4 por debajo de 200 por mm³.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA FORMAS CLÍNICAS ESPECÍFICAS

Tratamiento de la toxoplasmosis adquirida durante el embarazo

Una vez una madre se encuentra dentro de un grupo de riesgo de infección toxoplásmica se debe iniciar tratamiento, aunque un metanálisis reciente concluye que no hay evidencia de nivel I (ensayos clínicos aleatorios doble ciegos) para tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo y de que los estudios realizados al presente no son conclusivos sobre la eficacia del tratamiento prenatal (3). Estudios de nivel I con placebo actualmente son éticamente imposibles de realizar dado el hecho de la evidencia histórica de los daños severos cuando no se ofrece tratamiento y de la eficacia experimental y clínica demostrada de algunos antibióticos. Se podría intentar comparar dos regímenes diferentes, por ejemplo pirimetamina-sulfadiazina vs. pirimetamina-sulfadoxina.

De todas maneras, con la evidencia actual se debe ofrecer espiramicina desde el primer trimestre una vez se tiene el diagnóstico. La espiramicina viene en presentación de tabletas de 2.250.000 unidades. Se requieren 3 g de espiramicina y cada 1.500.000 unidades equivalen a 500 mg, por lo tanto se debe formular 4 tabletas/día las cuales se pueden fraccionar en dos tomas. Nosotros aconsejamos darla de manera continua y luego si hay que iniciar pirimetamina-sulfa utilizar el esquema por ciclos en el cual se da espiramicina a estas dosis por tres semanas continuas y luego se interrumpe por 15 días y se reinicia. Como en Colombia la pirimetamina y la sulfadiazina no se obtienen solas, nosotros aconsejamos el esquema del grupo de toxoplasmosis de Reims: pirimetamina-sulfadoxina (Falcidar, tabletas de 25 mg de Pirimetamina y 500 mg de sulfadoxina) a dosis de 75 mg de Pirimetamina y 1500 mg de sulfadoxina (1 tableta por cada 20 kg de peso) o sea en general 3 tabletas cada 8 días por dos semanas, durante el tiempo de descanso de la espiramicina. Se debe tener en cuenta que la Pirimetamina-sulfa no se debe iniciar sino después del segundo trimestre de embarazo.

TRATAMIENTO EN EL RECIÉN NACIDO CON INFECCIÓN CONGÉNITA

Al nacimiento del hijo de madre con diagnóstico de infección adquirida durante el embarazo se le practicarán los siguientes estudios: examen físico completo, ecografía transfontanelar, fondo de ojo,

cuadro hemático con diferencial y plaquetas cuantificadas, pruebas de función hepática y análisis bioquímico de LCR. Mientras se confirma el diagnóstico y no hay síntomas se puede dar espiramicina por vía oral 150 000 a 300 000 unidades/kg/día. El diagnóstico se confirma cuando hay presencia de IgM o IgA anti-*Toxoplasma* en sangre del niño. Los resultados positivos en cordón umbilical deben confirmarse con segunda muestra a los 10 días de nacido pues puede haber traspaso de inmunoglobulinas maternas durante el parto. Si no hay presencia de inmunoglobulinas M o A idealmente se debería hacer western blot o ELISA para comparar las especificidades de los anticuerpos del niño con los de la madre. Si estos estudios no están disponibles se debe continuar el seguimiento de los niveles de anticuerpos IgG hasta el año de edad. Si estos IgG no desaparecen se confirma un diagnóstico de toxoplasmosis congénita.

Cuando se confirma el diagnóstico se inicia la administración de pirimetamina-sulfadiazina, como estas no se encuentran disponibles en Colombia entonces se utiliza la pirimetamina sulfadoxina. Esta combinación ha sido utilizada con éxito por el grupo de Reims, aunque en realidad no existe ninguna evidencia de nivel I para toxoplasmosis congénita como es el caso para el tratamiento prenatal. Nosotros recomendamos el esquema reportado por el trabajo del grupo de Reims que tienen un nivel de evidencia II por ser un estudio abierto controlado (4). La pirimetamina –sulfadoxina viene en suspensión (nombre comercial: Methipox) en la que cada cucharadita de 5 ml corresponde a 12,5 mg de pirimetamina y 250 mg de sulfadoxina. Se da una dosis inicial calculada con base en la pirimetamina de 2 mg/kg por tres días y luego se continua a dosis de 1 mg/kg cada 8 días. En la evaluación de la terapia se determina el cuadro clínico presente con seguimiento del desarrollo pondoestatural, oftalmológico, neurológico y serológico. La punción lumbar se repite a los 6 meses si la primera fue anormal, se busca que haya reducción en los niveles de proteínas cuando el tratamiento ha sido adecuado. Igualmente el seguimiento serológico aporta evidencia de terapia adecuada si hay disminución en los niveles de anticuerpos.

Estudios recientes han demostrado que el desarrollo neurológico y las secuelas oculares son mucho menores en los niños tratados por un año que en aquellos sin tratamiento o tratados por sólo un mes.

Más aún, niños con compromiso neurológico y ocular importante al nacimiento muestran una mejoría notoria con tratamiento adecuado.

En un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos, 27 de 36 niños tratados (72 %) tuvieron un desarrollo neurológico normal a pesar de presentar hidrocefalia y calcificaciones cerebrales múltiples al nacer. En un seguimiento neurorradiológico de 56 niños tratados, 30 de ellos (75 %) evidenciaron una reducción o desaparición de las calcificaciones cerebrales al año de edad (5). En contraste, en los niños en quienes el tratamiento fue menos intenso o interrumpido, las calcificaciones fueron estables o aumentaron de tamaño. Incluso el grupo francés de Reims desde 1991 recomienda que se suministre la combinación de pirimetamina-sulfadoxina por 24 meses, ya que han encontrado lesiones oculares que ocurren hasta en el 21 % de los niños a pesar de tratamiento adecuado por un año. El grupo de Reims redujo este porcentaje a 10 % prolongando la terapia hasta el segundo año de vida. En Colombia existen pocos reportes sobre la experiencia clínica y terapéutica, pero nosotros hemos sometido recientemente un artículo que resume nuestra experiencia clínica y diagnóstica en 27 casos (6).

Así pues la tendencia actual es a prolongar el tratamiento más allá del primer año de vida. En el caso de niños "vírgenes" para tratamiento mayores de un año no existe evidencia sobre los beneficios de un tratamiento medicamentoso. Sin embargo basados en nuestros conocimientos actuales sobre la inmunopatogénesis y la evolución de la historia natural de esta infección y los fármacos disponibles, se puede pensar que es discutible la instauración de terapéutica a menos que exista alguna evidencia de replicación parasitaria o actividad inflamatoria en retina o cerebro pues el parásito en su forma de quiste tisular no es accesible con las drogas actuales. Se ha postulado que la clindamicina pudiera tener un efecto sobre estos quistes tisulares pero hasta el presente no existe evidencia que se pueda esterilizar el organismo de estos parásitos con los fármacos actuales. El objetivo terapéutico es simplemente contener la replicación. Uno pudiera hacer un símil con los pacientes VIH con anticuerpos para *Toxoplasma*, en quienes se preconiza la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) cuando los CD4 están por debajo de 200 mm³. Sin embargo en los niños con toxoplasmosis congénita aunque los niveles de CD4 son normales, la producción de IFN γ por estos linfocitos es baja frente al *Toxoplasma* pero no contra otros antígenos. Estos niños pueden tener como base una respuesta inmune preferencial de tipo Th2 con "tolerancia inmunológica selectiva al *Toxoplasma*". Este tipo de desequilibrio inmune ha sido demostrado que existe durante la toxoplasmosis congénita (7,8).

Como alternativa para determinar necesidad de tratamiento existen algunos marcadores interesantes como la medición de IgE específica (9). Igualmente el seguimiento periódico (por ejemplo trimestralmente) de los niveles de IgG, IgM e IgA y la realización de perfiles inmunológicos comparados por ELISA, lo cual permite determinar si hay rebotes inmunológicos, y que son criterios para reinstaurar tratamiento según el Grupo de Reims (10).

TRATAMIENTO EN EL INMUNOSUPRIMIDO

El tratamiento antibiótico se iniciará lo antes posible, si es que no ha sido iniciado empíricamente con anterioridad al ingreso en el estudio. Se explicará al paciente en todo momento los beneficios y toxicidades de las drogas empleadas. Se tratarán los pacientes con las drogas de elección y en las formulaciones aprobadas existentes en Colombia. El tratamiento inicial se mantendrá durante 6 semanas.

El régimen medicamentoso que nosotros hemos utilizado en el Hospital san Juan de Dios para la fase aguda es el siguiente:

- Clindamicina 600 mg IV cada 6 horas + Sulfadoxina/Pirimetamina 500/25mg por tableta: 4 tabletas inicialmente, seguido de 2 tabletas por día + Acido Folínico 10 mg diarios (alternativamente: levadura de cerveza 5g VO al día).

En caso de alergia severa o riesgo de presentar la misma (anafilaxis, síndrome de Stevens-Johnson o epidermolisis necrotizante) o de reacción tóxica medicamentosa a la sulfonamida se ha usado el siguiente régimen alternativo:

- Clindamicina 600 mg IV cada 6 horas + Pirimetamina 50 mg VO diario + Acido Folínico 10 mg diarios (alternativamente levadura de cerveza 5g VO al día).

Después del tratamiento agudo por 6 semanas se tratará a todos los pacientes con antibióticoterapia supresiva (profilaxis secundaria) de por vida (mientras los CD4 se mantengan por debajo de 200 CD4 por mm³) así:

- Sulfadiazina* 1000 mg VO cada 6 horas + Pirimetamina* 50 mg VO diario + Acido Folínico 10 mg diarios (alternativamente levadura de cerveza 5g VO al día).

En caso de no encontrarse disponible el régimen preferido de supresión se formula el régimen alternativo: Clindamicina 600 mg VO cada 8 horas + Pirimetamina* 50 mg VO diario + Acido Fólnico 10 mg diarios (alternativamente levadura de cerveza 5g VO al día). Si no se encuentra Pirimetamina pura disponible se formulará Sulfadoxina/Pirimetamina 1 tableta de 500/25 mg VO dos veces por semana.

REFERENCIAS

1. Foulon W et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: A multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:410-415
2. Torre D et al. A retrospective study of treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients with trimethoprim-sulphamethoxazole. *J Infect* 1998; 37:15
3. Wallon M et al. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *British Med J* 1999; 318: 1511-4
4. Villena I, Aubert D, Leroux B, et al. Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: Follow up of 78 cases between 1980 and 1997. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 295-300
5. Patel DV, Holfels EM, Vogel NP et al. Resolution of intracranial calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Radiology* 1996; 199: 433-440.
6. Gómez-Marín JE, Castaño JC, Montoya-Londoño MT, Loango N, López C, Sarmiento MC, Pinzón L, Alvarado F. Toxoplasmosis congénita en Colombia: Análisis clínico y de laboratorio en 27 casos. *Pediatría* 2000; 35: 52-57
7. Kahi S, Cozon JN, Pinon JM et al. A switch towards Th2 during serological rebound in children with congenital toxoplasmosis. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 524-528
8. Gómez Marín JE, Pinon JM, Bonhomme A, Guenounou M. Does human toxoplasmosis involve an imbalance in T1/T2 cytokines? *Medical Hypotheses* 1997; 48: 161-169.
9. Villena I, Aubert D, Brodard D, Quereux C, Leroux B, Dupouy D, Remy G, Foudrinier F, Chemla C, Gomez Marín JE, Pinon JM. Specific IgE during maternal, fetal and congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3487-3490
10. Pinon JM et al. Early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: Value of comparative enzyme linked immunofiltration assay immunological profiles and *anti-Toxoplasma gondii* immunoglobulin M (IgM) or IgA immunocapture and implications for postnatal therapeutic strategies. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 579-583