

**Utilidad de clindamicina y azitromicina en el manejo de toxoplasmosis en pacientes embarazadas, Servicio de Gineco-Obstetricia, HMEADB. Julio 2012 a Julio 2014**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
UNAN-MANAGUA  
HOSPITAL MILITAR ESCUELA DR. ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS**

**Tesis para optar al título de Médico Especialista en Gineco-Obstetricia**

**UTILIDAD DE CLINDAMICINA Y AZITROMICINA EN EL MANEJO DE  
TOXOPLASMOSIS EN PACIENTES EMBARAZADAS, SERVICIO DE GINECO-  
OBSTETRICIA, HOSPITAL MILITAR. JULIO 2012 A JULIO 2014**

**Autor: Dra. Claudia Maria Aragón jerez  
Residente de IV año de Gineco-Obstetricia**

**Tutor: Dr. José Boanerge Aragón Flores  
Médico Especialista en Gineco-Obstetricia**

**MANAGUA, NICARAGUA**

**INDICE**

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>MARCO TEORICO</b>	<b>2</b>
<b>III.</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>18</b>
<b>IV.</b>	<b>JUSTIFICACION</b>	<b>19</b>
<b>V.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>20</b>
<b>VI.</b>	<b>DISEÑO METODOLOGICO</b>	<b>21</b>
<b>VII.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>26</b>
<b>VIII.</b>	<b>DISCUSION</b>	<b>29</b>
<b>IX.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>31</b>
<b>X.</b>	<b>RECOMENACIONES</b>	<b>32</b>
<b>XI.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>33</b>
<b>XII.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>34</b>

## DEDICATORIA

**A Jesús y la Santísima Virgen María**, que me han acompañado durante toda mi vida, bendiciendo cada pasó que doy. Y en esta travesía no ha sido la excepción, pues cada conocimiento adquirido, cada diagnostico hecho, cada parto atendido y cirugía realizada... Sus manos han estado antes de las mías, y siempre que implore su auxilio, fui y soy escuchada.

**A mis padres**, les dedico estos 4 años de esfuerzo en conjunto. Este sueño hecho realidad no es solo mío, es de ustedes también. Desde casa han estado animando, apoyándome siempre. Han orado por mí, por mis pacientes y compañeros.

## AGRADECIMIENTO

Durante estos 4 años, he orado:

*"Nada te turbe. Nada te espante.  
Todo se pasa. Dios no se muda.  
La paciencia todo lo alcanza.  
Quien a Dios tiene, nada le falta.  
Solo Dios basta."*

*Santa Teresa de Jesús.*

Al coronar este sueño, doy fe de esa pequeña oración aprendida en años de colegio y puesta en práctica durante la residencia. Pues se necesita de mucha paciencia y fe para perseverar ante las adversidades. Ningún sueño es fácil, y este no fue la excepción, pero conté con la bendición de Dios. Por ello, doy infinitas gracias por su amor y misericordia.

Gracias Señor por utilizar como instrumentos para mi formación profesional y personal, ángeles terrenales que han dado lo mejor de sí, para darme lecciones de vida:

*Mis padres*, que han estado presente en cada momento de mi vida, dando lo que solo ellos pueden darme: amor incondicional, comprensión, apoyo, alimentándome corporal y espiritualmente, siendo mi paño de lágrimas cuando he necesitado desahogar mis frustraciones y tropiezos. Nada sería, sin ustedes. **Los amo!**

*Mis herman@s de sangre y corazón*, por tenerme paciencia cuando no he tenido tiempo suficiente para ustedes, por estar al pendiente de mí. Por estar presentes siempre, sobre todo cuando he tenido que gritar S.O.S.

*Nelson*, amor gracias por apoyarme a pesar de la distancia, por comprenderme cuando he sacrificado nuestro tiempo. Gracias por quererme tanto y esperarme siempre.

*Amistades cultivadas durante la residencia*, que han sido no solo compañeros de trabajo, también verdaderos amigos... Gracias por ser parte del carrusel de emociones y experiencias en el Hospital Militar y fuera de él.

*Compañeros y docentes*, por transmitir sus conocimientos y experiencias.

*A los pacientes*, gracias por ser instrumento de aprendizaje y por su paciencia.

**Utilidad de clindamicina y azitromicina en el manejo de toxoplasmosis en pacientes embarazadas, Servicio de Gineco-Obstetricia, HMEADB. Julio 2012 a Julio 2014**

**OPINION DEL TUTOR**

La presente tesis llevada a cabo por la Dra. Claudia María Aragón Jerez contiene todos los elementos científicos y metodológicos requeridos en todo proceso investigativo. Los resultados de este estudio titulado: UTILIDAD DE CLINDAMICINA Y AZITROMICINA EN EL MANEJO DE TOXOPLASMOSIS EN PACIENTES EMBARAZADAS, SERVICIO DE GINECO-OBSTETRICIA, HOSPITAL MILITAR ESCUELA DR. ALEJANDRO DAVILA BOLAÑOS. JULIO 2012 A JULIO 2014 demuestra que con el uso de clindamicina se observa descenso en los niveles séricos de inmunoglobulinas, así como, ausencia de repercusión de la patología en el feto. Sin embargo, no se descarta que azitromicina sea igual de útil, pero para ello se deberá continuar el estudio con mayor casuística para este fármaco. Esperemos que este trabajo investigativo sirva de base de datos para futuros estudios y a su vez, se motive a las autoridades pertinentes promover la realización del test de avidéz para establecer diagnóstico oportuno y PROVEER EL ESQUEMA ADECUADO DE TRATAMIENTO PARA DICHA PATOLOGIA.

**Dr. José Boanerge Aragón Flores**  
**Médico Especialista en Gineco-Obstetricia**

## RESUMEN

La toxoplasmosis es una enfermedad parasitaria producida por el protozoo intracelular obligado *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*). Cuya transmisión por vía transplacentaria ocurre en las mujeres embarazadas cuando son afectadas por una infección primaria. La toxoplasmosis adquirida durante el embarazo es responsable de defectos congénitos por ello es importante su diagnóstico temprano para establecer el tratamiento oportuno. Dada la problemática en el sistema de salud, en el cual no se cuenta con los fármacos de elección, se ha empleado el uso de fármacos alternativos cuya efectividad no se ha estudiado, siendo este el objetivo principal de este estudio: Evaluar la utilidad de clindamicina vs azitromicina en el tratamiento de toxoplasmosis en pacientes embarazadas atendidas en el Servicio de Gineco-obstetricia, del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños en el periodo comprendido de julio 2012-julio 2014. Se realizó un estudio descriptivo longitudinal retrospectivo. Se obtuvo que en el comportamiento de los niveles séricos de IgG materna en pacientes que usaron clindamicina como monoterapia se observó entre la medición 1 y 3 el descenso de los niveles fue estadísticamente significativa. En tanto, los valores de IgM no presento disminución significativa entre la medición 1 y 2, pero sin significancia estadística. En cuanto a los niveles séricos de IgG e IgM durante las 3 mediciones observadas en el grupo de pacientes que recibió azitromicina, el comportamiento no tuvo significancia estadística. Por tanto se concluyo tomando en cuenta el comportamiento de los valores séricos de inmunoglobulinas G y M, clindamicina tiene mejores resultados, principalmente en el seguimiento de la IgG pues se observó mayor disminución de los niveles séricos.

## INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una enfermedad parasitaria producida por el protozoo intracelular obligado *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*). Está ampliamente extendida por todo el mundo y su frecuencia varía mucho según las zonas geográficas y los hábitos alimenticios. La transmisión por vía transplacentaria ocurre en las mujeres embarazadas cuando son afectadas por una infección primaria, aunque se han descrito casos raros de infección congénita en infecciones maternas anteriores al embarazo.

La toxoplasmosis adquirida durante el embarazo es responsable de más defectos congénitos que el herpes, la rubeola y la sífilis juntos y es más común e insidiosa de lo que hasta ahora han creído médicos e investigadores. Es por ello de enorme importancia que los especialistas que trabajan en la atención primaria de salud, especialmente los Gineco-obstetras, conozcan los aspectos fundamentales relacionados con las formas de transmisión y prevención de la infección, manifestaciones clínicas, respuesta inmune, interpretación de las pruebas diagnósticas y conducta médica.

En países como Dinamarca, Finlandia, Noruega y Reino Unido (27,4%, 20,3%, 10,9% y 7,7%, respectivamente donde la seroprevalencia es baja), el porcentaje de mujeres con riesgo de contraer la infección primaria por *Toxoplasma gondii* durante la gestación es alto, al igual que el riesgo para el feto. A nivel mundial la incidencia de la toxoplasmosis congénita puede oscilar entre 1:1000 y 1:10000 nacidos vivos dependiendo de la zona geográfica, estilo de vida y nivel socioeconómico de la población<sup>(2)</sup>. Anualmente nacen en Estados Unidos entre 400 y 4 000 niños afectados por toxoplasmosis congénita, mientras que en Francia nacen 6 de cada 700 con esta infección. Pesquisajes realizados en Brasil reportan una incidencia de toxoplasmosis congénita al nacer de 8 en 10 000. Los estudios epidemiológicos realizados en Cuba permiten estimar que el porcentaje de positividad a *T. gondii* en gestantes se encuentra entre un 51 a 75% y que nacen anualmente alrededor de 250 niños infectados por este parásito, aunque en el momento del nacimiento sólo un pequeño número de ellos presente evidencias clínicas de la infección.

El recién nacido con esta infección presenta un gran número de signos y secuelas, llegando incluso a producir la muerte. Este agente es capaz de atravesar la barrera placentaria y alojarse en los tejidos embrionarios o fetales causando daños de variada magnitud.

## MARCO TEORICO

### I. TOXOPLASMA GONDII

Este microorganismo fue descrito por Nicolle y Manceaux (1908) como un organismo delicado, ovoide, piriforme o semilunar de 4-6 micras de longitud por 2-3 micras de ancho, con uno o ambos extremos puntiagudos o redondeados.<sup>(1)</sup>

En la infección aguda se encuentra la forma proliferativa o taquizoito, se refiere a los parásitos extraepiteliales que se multiplican rápidamente. La forma infectante es el ooquiste que sale en materias fetales, es casi esférico y mide de 10-12 micras, en su interior esporoquistes y en cada uno de ellos hay 4 esporozoitos. Los quistes tisulares poseen una propia membrana y miden 20-200 micras, de forma redondeada, en su interior se encuentran cientos de parásitos conocidos como bradizoítos (elementos extraepiteliales que se forman por multiplicación lenta), estos miden 7x2 micras.<sup>(3)</sup>

#### **Ciclo de vida** <sup>(3)</sup>

El gato y algunos felinos son huéspedes definitivos de *T. gondii*. Al ingerir los animales las formas infectantes, salen los taquizoítos que entran a las células epiteliales o enterocitos del intestino delgado (íleon). Donde el parásito se multiplica por medio de esquizogonias y se diferencian las formas sexuadas o gametogonias en donde se originan macro y microgametocitos que luego pasan a gametos, siendo el microgametocito quien fecunda al macrogametocito, realizando la reproducción sexual, dando origen al cigoto donde se desarrollan los ooquistes que salen en grandes cantidades con las materias fecales y maduran 1 a 5 días en el medio ambiente, allí esporulan y en su interior forman 2 esporoquistes, cada uno de los cuales desarrollan 4 esporozoítos. Los ooquistes representan las formas infectantes en condiciones naturales.

El hombre y los animales se infectan mediante la ingestión de los ooquistes esporulados diseminados en el medio ambiente. A los 30 minutos de ingeridos salen los esporozoítos y hacen la invasión intrainestinal y se desarrolla un ciclo incompleto en los huéspedes intermediarios. Los esporozoítos atraviesan el epitelio intestinal y se distribuyen por todo el organismo. Entran a la célula por fagocitosis o por invasión activa del parásito. Dentro de la célula forman una vacuola en donde se transforman en taquizoítos. Al aumentarse el número de parásitos intracelulares la célula se destruye y se inicia un nuevo proceso de invasión en las células vecinas, un ciclo proliferativo.

El parásito que se aloja en los tejidos, forman un quiste tisular intracelular. En las infecciones crónicas los quistes son las formas predominantes. Los felinos se infectan al ingerir ooquistes del medio ambiente y después de 20 a 24 días aparecen nuevas formas infectantes del parásito que salen en materias fecales. Si el animal ingiere tejidos con bradizoítos enquistados, como ocurre al comer un ratón infectado, el periodo prelatente se reduce 3 a 4 días. En los gatos, además del ciclo enteroepitelial, también puede coexistir invasiones extraintestinales, pues los taquizoítos por vía linfática o sanguínea se diseminan a todos los órganos en donde se forman quistes.

### **Patología (3)**

La severidad del síndrome clínico es determinada por el grado de necrosis celular y de la reacción inflamatoria. En la fase crónica ocurre una reacción de hipersensibilidad al romperse los quistes con salida de antígenos que reaccionan localmente.

El parásito penetra la pared intestinal y sigue la vía linfática o hemática. Los taquizoítos se reproducen intracelularmente, destruyendo las células e invadiendo nuevas; esta proliferación constituye la forma activa de toxoplasmosis. La diseminación se hace a partir del sitio de infección, de donde pasan a la circulación directamente o son llevados por macrófagos, linfocitos o granulocitos.

Después de 1-2 semanas, cuando se desarrolla inmunidad, la proliferación disminuye y aparecen los bradizoítos enquistados en los tejidos; localizándose con mayor frecuencia en cerebro, retina, miocardio y músculo esquelético.

Los ganglios están aumentados de tamaño, hay hiperplasia de las células reticulares principalmente en los folículos germinativos. En corazón y músculo esquelético puede haber invasión de células intersticiales y fibras musculares, con destrucción de las células en la fase aguda o formación de quiste en fase crónica. Cuando hay diseminación en pulmones, los macrófagos alveolares pueden estar parasitadas, al igual sucede en el hígado en donde se ha descrito hepatitis toxoplasmática.

En el sistema nervioso se produce una encefalitis por invasión de taquizoítos a las células nerviosas provocando una reacción inflamatoria en los nódulos gliales, muerte de las células que producen zonas de infarto, calcificaciones y abundantes quistes.

Los ojos constituyen una localización importante y frecuente del parasito. Se produce retinocoroiditis o uveítis anterior granulomatosa, intensa inflamación de la retina, presencia de cicatrización y quistes. Cuando existe necrosis retiniana se observan gránulos dispersos derivados del pigmento epitelial, infiltración linfocitaria perivascular, edema, gliosis y degeneración de la membrana.

En el embarazo, cuando hay diseminación hematogena, se puede infectar la placenta, en donde se forman acúmulos de taquizoítos y quistes en corion, decidua y cordón umbilical. En algunos casos pueden ocurrir abortos o mortinatos. En el feto existe invasión de taquizoítos a las vísceras, incluyendo el sistema nervioso central. La necrosis tisular ocurre por infarto, al existir un daño vascular. Las lesiones ocurridas alrededor de acueducto de Silvio y de los ventrículos llegan a causar alteraciones en la circulación del líquido, con obstrucción, aumento de la presión intracraneana, daños de los tejidos por la compresión e hidrocefalia. Microscópicamente se comprueba la necrosis y la infiltración inflamatoria de polimorfonucleares, linfocitos, proliferación glial y depósitos de calcio alrededor de los capilares o de neuronas. El parasito persiste dentro de los quistes; si estos se rompen aparece una intensa reacción inflamatoria a su alrededor.

### **Manifestaciones clínicas (3)**

Toxoplasmosis aguda: la forma aguda generalizada o febril exantemática es rara y con frecuencia no se diagnostica. Después de un periodo de incubación de unos 5 a 18 días, aparece bruscamente un síndrome febril de tipo séptico, con fiebre alta, escalofríos, sudoración, cefalea, astenia y anorexia, rara vez exantema. Es frecuente, además, el dolor faríngeo, tos y expectoración. En casos severos se presentan trastornos gastrointestinales, como dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea o constipación. Existe compromiso de los ganglios mesentéricos. En casos severos la enfermedad se puede manifestar clínicamente como una encefalitis, hepatitis o miocarditis.

Toxoplasmosis ganglionar o linfática: es la forma clínica más común y se presenta principalmente en niños y adultos jóvenes. Inicialmente puede transcurrir asintomática. El periodo de incubación varía entre 2 semanas y 2 meses. El cuadro más frecuente es el síndrome febril con las características descritas en la forma aguda, en el que predominan las poliadenopatías; siendo más fácilmente reconocibles los ganglios cervicales, suboccipitales, de la cadena espinal. Los ganglios están aumentados de tamaño, de consistencia dura y dolorosa. La evolución es benigna, pero después de varias semanas o meses, desaparece el cuadro característico pero persiste por mucho tiempo la astenia y las adenopatías.

Durante la enfermedad se presenta anemia moderada y leucopenia con linfomonocitosis, que tarda varios días en desaparecer.

Toxoplasmosis ocular: esta localización es muy común y se considera la causa de aproximadamente la tercera parte de las coriorretinitis. Aparece a cualquier edad y se considera que se puede deber a una infección prenatal con recidivas posteriores. La complicación a nivel ocular puede aparecer tanto por infecciones agudas como crónicas. A este nivel las lesiones se caracterizan por inflamación granulomatosa de tracto uveal, comenzando por la retina y luego compromete las0 coroides. Cuando existe la ruptura de un quiste, la retinocoroiditis presenta reacción inflamatoria intensa, que tiende a la cicatrización. La ruptura es súbita y desaparece en 4 a semanas. La retinocoroiditis por lo general es unilateral, de preferencia en la región macular. La lesión es casi siempre redondeada con bordes pigmentados y parte central blanquecina. Se manifiesta en forma aguda, con disminución brusca de agudeza visual y fenómenos inflamatorios. En las lesiones crónicas existe inflamación difusa, que tiende a persistir mucho tiempo, produciendo pérdida progresiva de la visión, que en algunos casos puede llegar hasta la ceguera. En casos severos se puede presentar desprendimiento de retina y vítreo hemorrágico. Con menos frecuencia se encuentra la uveítis anterior que llega a provocar glaucoma secundario, sinequias o cataratas.

### **Inmunidad (3)**

Los huéspedes que albergan el parásito, desarrollan gran actividad inmunitaria tanto de tipo celular como humoral y hay protección contra la reinfección. La inmunidad se logra en la infección inicial, por la activa reproducción intracelular y destrucción de las células con salida de los parásitos. A medida que se estimula la respuesta inmune, ésta induce al parásito a formar quistes en los tejidos; los taquizoítos extracelulares son lisados por la acción de los anticuerpos y el complemento.

Aunque la inmunidad mediada por anticuerpos es efectiva contra el parásito, se considera más importante la inmunidad celular. Hay evidencia de que los linfocitos T secretan sustancia como las células CD4 que tienen actividad citotóxica contra células infectadas y parásitos libres. También se ha observado un aumento de las células CD8 y una inversión de la relación entre los CD4 y CD8, y un aumento de las células NK y de macrófagos. La capacidad de los macrófagos para matar los parásitos depende del grado de activación de los

mediante interferón gamma y otra citoquinas, este mecanismo es a través del metabolismo oxidativo.

La hipersensibilidad de tipo retardado tiene gran importancia en algunos momentos de la infección, pues este mecanismo las sustancias antigénicas, al interaccionar con los linfocitos sensibilizados, inician un proceso inflamatorio de tipo celular, que pueda causar lesiones y aun necrosis. La inmunidad mediada por células es deprimida por la acción de corticoesteroides y otros inmunosupresores. Alrededor de los quistes intactos no existe reacción inflamatoria, pero cuando el equilibrio inmunológico se altera, especialmente por un estado de inmunodeficiencia, los quistes se rompen con liberación de bradizoítos y algunas sustancias presentes en el quiste desencadenan una intensa reacción inflamatoria. Los corticoesteroides, las drogas inmunosupresoras y ciertas enfermedades debilitantes, alteran la inmunidad del huésped y reactivan la toxoplasmosis.

De 1 a 2 semanas después de la infección aparecen los anticuerpos IgM y alcanzan su máxima concentración a las 2 a 3 semanas. Los anticuerpos son de aparición tardía después de la segunda o tercera semana de la infección y suben progresivamente con una máxima concentración a los 2 meses y persisten por años.

### **Epidemiología y prevención (5,6)**

La prevalencia de la infección en la población es de un 22% (anticuerpos IgG positivos), aumentando con la edad. Sin embargo, los datos varían según regiones y población. Así, la seroprevalencia positiva entre mujeres embarazadas en París es del 67% y, en algunas zonas del sur de Brasil, la seroprevalencia en los niños alcanza el 98%.

La incidencia estimada de la retinocoroiditis toxoplásmica (RCT) activa es de 0,4 casos/100.000 hab/año, con una prevalencia de unos 3 casos por 100.000 habitantes. Se considera que el riesgo de retinocoroiditis (RC) después de infección prenatal es de un 20% hasta los seis años. En la infección postnatal, el riesgo de RC es más bajo, estimando que la proporción de individuos infectados que tienen o tendrán afectación ocular es del 2%.

La prevención de la infección es el medio más efectivo para reducir la morbilidad por la toxoplasmosis. Las medidas deben ir dirigidas a evitar la ingestión de ooquistes y quistes tisulares. Otro aspecto que se está investigando

es el desarrollo de una vacuna que administrada a los gatos interrumpa el ciclo de vida del parásito. Durante muchos años la prevención ha sido dirigida sobre todo a mujeres embarazadas, pero puesto que hoy día se considera que la infección postnatal adquirida es bastante frecuente, debe aplicarse la prevención a toda la población.

Para evitar el contagio por los ooquistes, debemos tratar y controlar el agua de bebida. Las plantas potabilizadoras eliminan del agua los ooquistes de forma efectiva, por lo que el cuidado debe tenerse, sobre todo, con cualquier agua sospechosa de no estar tratada y poder estar contaminada con los ooquistes. Debemos lavar bien las frutas y verduras y, en general, evitar contacto con objetos o productos que puedan estar contaminados con heces de gatos. Se aconseja cambiar el cajón del gato a diario, pues los ooquistes son infectantes a las 24-48 horas. Las labores de jardinería comportan un alto riesgo, sobre todo en embarazadas, debiendo usar guantes y lavarse posteriormente. Un método de destrucción de los ooquistes es mediante la radiación alfa, a niveles iguales o superiores a 0'25 kGy. Para evitar el contagio con los quistes tisulares se debe evitar tomar carne cruda o muy poco hecha, o bien tratarla previamente mediante congelación desde -12° un mínimo de tres días, hasta -20°C durante un mínimo de 24 horas, cocinarla a un mínimo de 66°C, temperatura que aún permite un color sonrosado de la carne, o usar radiación gamma (5 kGy). Debemos evitar el consumo de huevos crudos y leche no pasteurizada. La transfusión de sangre es otro modo de transmisión, de manera que las personas seropositivas deben ser excluidas como donantes de sangre u órganos a personas seronegativas.

Todas estas medidas de prevención son de especial importancia en mujeres seronegativas, embarazadas o en edad de tener hijos. Se podría plantear incluso, tratar todos los casos de toxoplasmosis sistémica aunque sean leves, ya que podríamos evitar una toxoplasmosis en el futuro.

## II. TOXOPLASMOSIS Y EMBARAZO

La incidencia de infección primaria por *T. gondii* en el embarazo es de 0.1-1%. El 80-90% de estas infecciones son asintomáticas y pasan inadvertidas. Un 10-20% de las pacientes tiene una infección sintomática caracterizada por un síndrome similar a la mononucleosis, que incluye linfadenopatías, fiebre baja, malestar general, mialgias y odinofagia. Otros síntomas y signos pueden presentarse en forma ocasional son: exantema maculopapular, hepatoesplenomegalia, sudoración nocturna y coriorretinitis. El hemograma

muestra monocitosis y ocasionalmente linfocitos atípicos. Las adenopatías pueden persistir por meses hasta un año. El diagnóstico diferencial debe considerar infecciones por citomegalovirus e infecciones por virus de Epstein-Barr, rubeola, enfermedad de Hodgkin y linfomas. (2)

La toxoplasmosis materna puede ser causa de mortinatalidad, retardo de crecimiento intrauterino y parto pretérmino. (2)

La transmisión al feto ocurre solo cuando se adquiere la infección primaria durante la gestación. La transmisión congénita a partir de la infección primaria ocurre en el 40% de los casos. El porcentaje de infección congénita varía según el periodo del embarazo en el que se adquiere la infección, siendo el 20% en los primeros meses de gestación y 60-70% en el tercer trimestre. Sin embargo, la severidad de la infección congénita varía inversamente, siendo más severa en el primer trimestre del embarazo. (2)

De los recién nacidos infectados, 70% son asintomáticos, 20% tienen forma aguda generalizada o secuelas neurológicas y el 10% presenta compromiso ocular solamente. Los síntomas en el recién nacido depende del momento de la infección. Existen 3 etapas:

a) Infección generalizada: si la infección ocurre al final del embarazo, se produce una forma generalizada aguda. Aproximadamente de la mitad de los recién nacidos son prematuros o de bajo peso, con cuadro clínico de tipo séptico caracterizado por fiebre, hepato y esplenomegalia, ictericia y en algunos casos miocarditis o neumonía intersticial. Alrededor del 80% de ellos tienen LCR normal. No se presenta exantema y raras veces existe compromiso neurológico y ocular. La mortalidad en estos niños es muy elevada y llega al 12% si no se da tratamiento.

b) Encefalitis aguda: cuando la infección ocurre alrededor de la mitad del embarazo, la etapa de generalización ocurre dentro de la vida intrauterina y en el momento del nacimiento se encuentra sintomatología de encefalitis. En los casos benignos el niño puede tener peso normal y presentar pocas manifestaciones, pero después de varias semanas se vuelve apático, con dificultad para comer y ocasionalmente desarrollan convulsiones. En los casos graves es común encontrar hipertensión intracraneana que lleva a hidrocefalia y los signos y síntomas de encefalitis aguda, retinocoroiditis y anomalías en el LCR.

c) Secuelas irreversibles: en los casos en que la infección se hace al principio del embarazo, cuando se está formando la placenta, el parásito pasa al feto y se desarrolla la enfermedad en la vida intrauterina. En las formas leves, las

manifestaciones aparecen un tiempo después del nacimiento, en la edad escolar y aun más tarde. Si existe infección crónica, el paciente presenta pérdida progresiva de la visión, como consecuencia de la retinocoroiditis. En otros casos se encuentran lesiones más graves pero con manifestaciones tardías, como epilepsia, retardo del desarrollo neurológico, retinocoroiditis y calcificaciones cerebrales. En los casos severos el niño puede nacer con macrocefalia o microcefalia, retraso en su desarrollo, microftalmía, estrabismo y placas de retinocoroiditis.

### III. DIAGNOSTICO

La toxoplasmosis congénita presenta una amplia gama de manifestaciones clínicas, según la intensidad de la infección, el momento de su aparición y las secuelas. En el recién nacido se debe descartar enfermedades como sífilis, sepsis, eritoblastosis fetal, infecciones por virus de inclusión citomegálicas y otras entidades.

Los métodos inmunológicos como es la detección de anticuerpos (IgM e IgG) se lleva a cabo por una técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) con un conjugado específico para detectar anticuerpos de la clase IgM, la cual diferencia los anticuerpos IgG transferidos por la madre, de los IgM producidos por el feto infectado. También se encuentran los anticuerpos IgM en los casos agudos no congénitos. Los anticuerpos de la clase IgM persisten por varios meses. Se debe tener precaución con esta última prueba, pues presenta reacciones falsas positivas y negativas. La determinación de estos anticuerpos se llama Prueba de Remington. Títulos mayores a 1:64 son significativos. La reacción positiva lleva al diagnóstico temprano de la infección. Estos anticuerpos persisten durante varios meses hasta que posteriormente desaparecen y son reemplazados por anticuerpos IgG.

Con la reacción de Sabin y Feldman y con el IFI se puede detectar actividad de la infección cuando los títulos ascienden con intervalos de 2 a 4 semanas. Se considera aumento significativo cuando el título se eleva con 4 diluciones por encima del anterior. Estas pruebas son de gran ayuda en el diagnóstico pero no se deben considerar aisladamente, en especial si se piensa en el tratamiento.

Cuando los títulos son bajos, generalmente existe una infección latente y no hay actividad. Los títulos notoriamente altos o cuando existe elevación progresiva, tienen correlación con las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

En el recién nacido se consideran de valor diagnóstico para infección congénita, los siguientes casos:

a. Cuando los títulos, con las reacciones anotadas, son más elevados en el recién nacido que en la madre, entendiendo por título más alto cuando hay diferencia en 4 diluciones.

b. Cuando durante los meses siguientes al nacimiento, el niño eleva progresivamente los títulos de anticuerpos. Si los anticuerpos del niño correspondían a los transferidos pasivamente por la madre, van disminuyendo, hasta que se hacen negativos después de 6 o más meses.

c. Cuando el niño presenta títulos notablemente altos, ejemplo 1:16.00 o mayores.

d. Cuando un recién nacido se le detecta anticuerpos específicos de la clase IgM. Esta prueba es considerada como un método precoz para detectar infección congénita, aunque no es totalmente segura. Para detectar anticuerpos IgM se utilizan técnicas de ISAGA (inmunosorbent agglutination assay), la prueba de ELISA o inmunofluorescencia indirecta (IFI).

#### **Interpretación de los títulos séricos maternos (4)**

##### **a. IgG Preconcepcional**

Idealmente, el tamizaje con IgG para detectar pacientes susceptibles al toxoplasma debe hacerse en el período preconcepcional. Esto permite detectar a las pacientes que tienen títulos positivos de IgG específica y que por lo tanto ya han sufrido una primoinfección antes del embarazo. Este grupo de pacientes no requerirá más estudios para toxoplasmosis al embarazarse.

##### **b. Tamizaje de IgG durante el embarazo:**

Toda gestante sin títulos conocidos de IgG contra el toxoplasma deberá someterse a tamizaje para la detección de IgG contra el parásito desde el primer control prenatal. De acuerdo con los resultados obtenidos, se pueden presentar los siguientes casos:

##### **IgG Negativa:**

Interpretación: Ausencia de anticuerpos específicos. La gestante no ha adquirido previamente la enfermedad.

**Utilidad de clindamicina y azitromicina en el manejo de toxoplasmosis en pacientes embarazadas, Servicio de Gineco-Obstetricia, HMEADB. Julio 2012 a Julio 2014**

Recomendaciones: Debe solicitarse IgG en cada trimestre e instruir a la paciente sobre los cuidados preventivos:

- No consumir carne cruda o poco asada.
- Consumir carne bien cocida (>60°C) o previamente congelada.
- Lavar las frutas, las legumbres y las plantas aromáticas antes de consumirlas.
  - Lavarse las manos antes y después de toda manipulación de alimentos.
  - Lavar los utensilios y las superficies que hayan servido en la preparación de los alimentos.
  - Limpiar y desinfectar regularmente la nevera.
  - En las comidas fuera de casa, evitar las legumbres crudas y preferir las cocidas.
  - Utilizar guantes para jardinería y para toda manipulación de tierra.
  - No alimentar el gato con comida cruda. Hacer limpieza todos los días, de la cubeta de heces del gato, o usar guantes.

**IgG Positiva:**

- IgG Positivo preconcepcional:  
Interpretación: Paciente inmunizada.

Recomendaciones: No se continúa estudio durante el embarazo.

- IgG Positivo con IgG preconcepcional negativo:  
Interpretación: Se considera seroconversión.

Recomendaciones: Se inicia tratamiento placentario y se solicita PCR en líquido amniótico después de la semana 20 de gestación para descartar infección fetal.

Si PCR es negativo, se continúa tratamiento placentario durante todo el embarazo

Si PCR es positivo se inicia tratamiento pleno durante todo el embarazo.

- IgG Positiva en el embarazo y se desconoce IgG preconcepcional:  
Interpretación: La paciente está inmunizada o adquirió la infección durante el embarazo.

Recomendaciones: Solicitar IgG dos semanas después y solicitar IgM preferiblemente en la misma muestra.

**Utilidad de clindamicina y azitromicina en el manejo de toxoplasmosis en pacientes embarazadas, Servicio de Gineco-Obstetricia, HMEADB. Julio 2012 a Julio 2014**

Si los títulos de IgG permanecen estables con IgM negativa, se considera infección pasada. No se requiere tratamiento ni más controles. Si los títulos de IgG se duplican y la IgM es positiva, se confirma infección reciente: se inicia tratamiento placentario y se solicita PCR en líquido amniótico.

Si los títulos de IgG se duplican y la IgM es negativa, se solicita IgA y nueva IgM (si está disponible, puede realizarse el test de avididad para IgG): Si los títulos son positivos para cualquiera, se inicia tratamiento placentario y se solicita PCR en líquido amniótico. Un resultado de IgA negativo, no descarta la enfermedad y debe procederse a iniciar el tratamiento placentario y solicitar PCR en líquido amniótico.

- Si IgG es Negativa y la IgM es positiva: Se debe repetir el examen a las tres semanas:
  - Si la IgG es positiva, se demuestra Toxoplasmosis reciente. En ciertos casos, la síntesis de IgG es evidente alrededor de una semana después de una prueba negativa. El tratamiento placentario y un diagnóstico prenatal, están justificados.
  - Si la IgG persiste negativa, se puede excluir la infección por Toxoplasma, excepto en pacientes inmunosuprimidas, caso en el cual, también se justifica el tratamiento placentario y el diagnóstico prenatal.

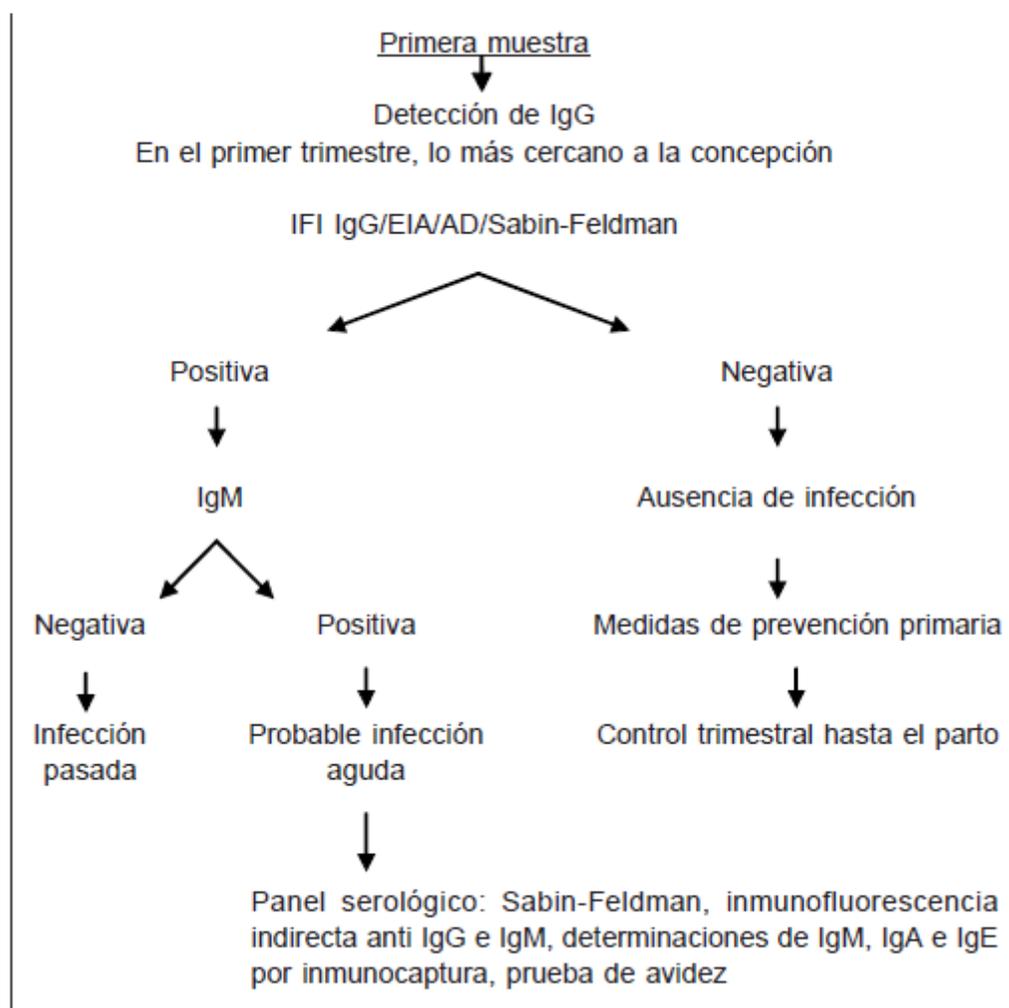


Fig.1 Algoritmo de las pruebas de tamizaje en el diagnóstico de la toxoplasmosis aguda, en la mujer embarazada. (5)

### Test de avidéz:

Actualmente, se dispone de nuevas tecnologías diagnósticas basadas en el comportamiento de la inmunoglobulina G con el antígeno del agente infectante, determinando el grado de avidéz de la IgG mediante detección por fluorescencia. Se reconoce como avidéz a la fuerza de afinidad que existe entre la IgG específica y el epítoto de la proteína de *T. gondii*.

De acuerdo a diferentes estudios, esta afinidad aumentaría con el tiempo, lo que permitiría discriminar si la infección es reciente (<4 meses), o antigua (>4 meses).

Se reconoce que poblaciones de IgG con alta avidéz y baja avidéz, existirían en forma concomitante e irían predominando según el periodo de la infección. Entre las ventajas de la técnica de avidéz de IgG se encuentra en la rapidez y ser una técnica operador independiente. Es relevante destacar que en el estudio de una muestra aislada se puede contar con el resultado en menos de 24 horas, evitando así esperar 2 semanas para conocer la tendencia de las inmunoglobulinas, tiempo necesario para realizar una curva serológica.

La avidéz de la IgG se realiza en un sistema totalmente automatizado que utiliza urea como agente que disocia la unión IgG-Antígeno. A mayor avidéz, existe menor disociación de la unión antígeno-anticuerpo. El resultado es un índice que relaciona el valor de fluorescencia obtenido en la muestra con agente disociante (avidéz de IgG) con el valor de fluorescencia sin agente disociante (IgG), recomendándose por el fabricante los siguientes puntos de corte:

- Avidéz baja: menor o igual a 200 UI/mL; en estos casos se trataría de casos agudos, en el cual la infección se adquirió en los últimos cuatro meses.
- Avidéz intermedia: de 200 a 300 UI/mL; este rango permite descartar infección reciente, y se sugiere repetir la muestra en quince días.
- Avidéz fuerte: mayor a 300 UI/mL; lo que indicaría que la infección se encuentra en fase crónica, y que el paciente la adquirió hace más de cuatro meses.

#### **Diagnóstico de infección congénita (4)**

El diagnóstico definitivo de infección congénita in útero se hace al aislar el parásito de la sangre fetal o de líquido amniótico; en presencia de una PCR positiva en el líquido amniótico o de la IgM específica en sangre fetal positiva.

Se debe solicitar PCR en líquido amniótico a las mujeres gestantes con sospecha de toxoplasmosis:

- Seroconversión.
- Títulos en ascenso de IgG
- Títulos positivos de IgM o IgA

Si es posible, obtener muestras de sangre fetal o de líquido amniótico entre las semanas 20- 26 de gestación, para el aislamiento del parásito, lo cual establecerá el diagnóstico prenatal definitivo de infección fetal.

La ecografía es un método de gran ayuda en el diagnóstico de toxoplasmosis y debe solicitarse, inicialmente con el estudio de PCR y, mensualmente, después de la semana 30 de gestación, para investigar compromiso fetal: hidrocefalia, calcificaciones intracerebrales, aumento del grosor placentario, ascitis, RCIU, microcefalia, hepatomegalia, calcificaciones hepáticas e hidrops fetal.

Después del parto, se debe enviar la placenta, de toda paciente que haya recibido tratamiento para Toxoplasmosis, para estudio microbiológico y patológico.

Durante la valoración neonatal, estará determinada por la presencia de sintomatología y los resultados de las pruebas diagnósticas, clasificando la situación del recién nacido de la siguiente manera <sup>(9)</sup>:

- 1) Recién nacido con toxoplasmosis congénita. Todos los casos deben recibir tratamiento. Se considera infectado en los siguientes casos:
  - a- Niño sintomático con IgM y/o IgA positiva. Se considera sintomático cuando tiene cualquiera de estos datos: clínica característica, estudio de imagen compatible, estudio oftalmológico positivo, hiperproteíorraquia.
  - b- Niño sintomático con IgM e IgA negativa: con historia de toxoplasmosis gestacional o sin historia gestacional o confusa, pero con PCR positiva en sangre, orina o LCR o PCR positiva en placenta.
  - c- Recién nacido asintomático pero con historia de toxoplasmosis gestacional y cualquier de las siguientes: IgM/IgA positiva en sangre al nacimiento; PCR en sangre, orina o LCR positiva al nacimiento; PCR positiva en placenta; historia de PCR positiva en líquido amniótico.
- 2) Recién nacido con toxoplasmosis congénita dudosa:
  - a- Con antecedentes de infección gestacional confirmada pero asintomático al nacimiento y con IgM, IgA y PCR negativa. Se deberá valorar el momento de la infección gestacional:
    - a.1 Infección gestacional en el primer trimestre. El niño no necesita seguimiento.

**Utilidad de clindamicina y azitromicina en el manejo de toxoplasmosis en pacientes embarazadas, Servicio de Gineco-Obstetricia, HMEADB. Julio 2012 a Julio 2014**

a.2 Infección gestacional en el segundo trimestre. Seguimiento de IgG sin tratamiento. En estos casos suele ser sintomática, aunque hay casos asintomáticos.

- Si la IgG se hace negativa, se da de alta.

- Si persiste positiva > 6 meses o no hay descenso significativo en cada control serológico mensual, realizar de nuevo un fondo de ojo. Si hay alteraciones iniciar tratamiento. Si es normal repetir IgG mensual. Si IgG se mantiene en descenso continuo, esperar hasta que se haga negativa para dar de alta. Si no desciende en 2-4 meses se deberá repetir el fondo de ojo.

a.3 Infección gestacional en el tercer trimestre. Los casos asintomáticos de toxoplasmosis gestacional son muy frecuentes en este periodo. Hacer seguimiento de IgG pero con tratamiento completo. Si la IgG se hace negativa, retirar el tratamiento y confirmar la negatividad de IgG en al menos 2 controles separados 4-6 semanas. Si la IgG se positiviza, reiniciar el tratamiento hasta completar 12 meses.

b- Recién nacido con síntomas característicos, pero con IgM, IgA y PCR negativas sin datos de la gestación o estos son dudosos. Debe descartarse otras infecciones. Se debe iniciar tratamiento con seguimiento de la IgG.

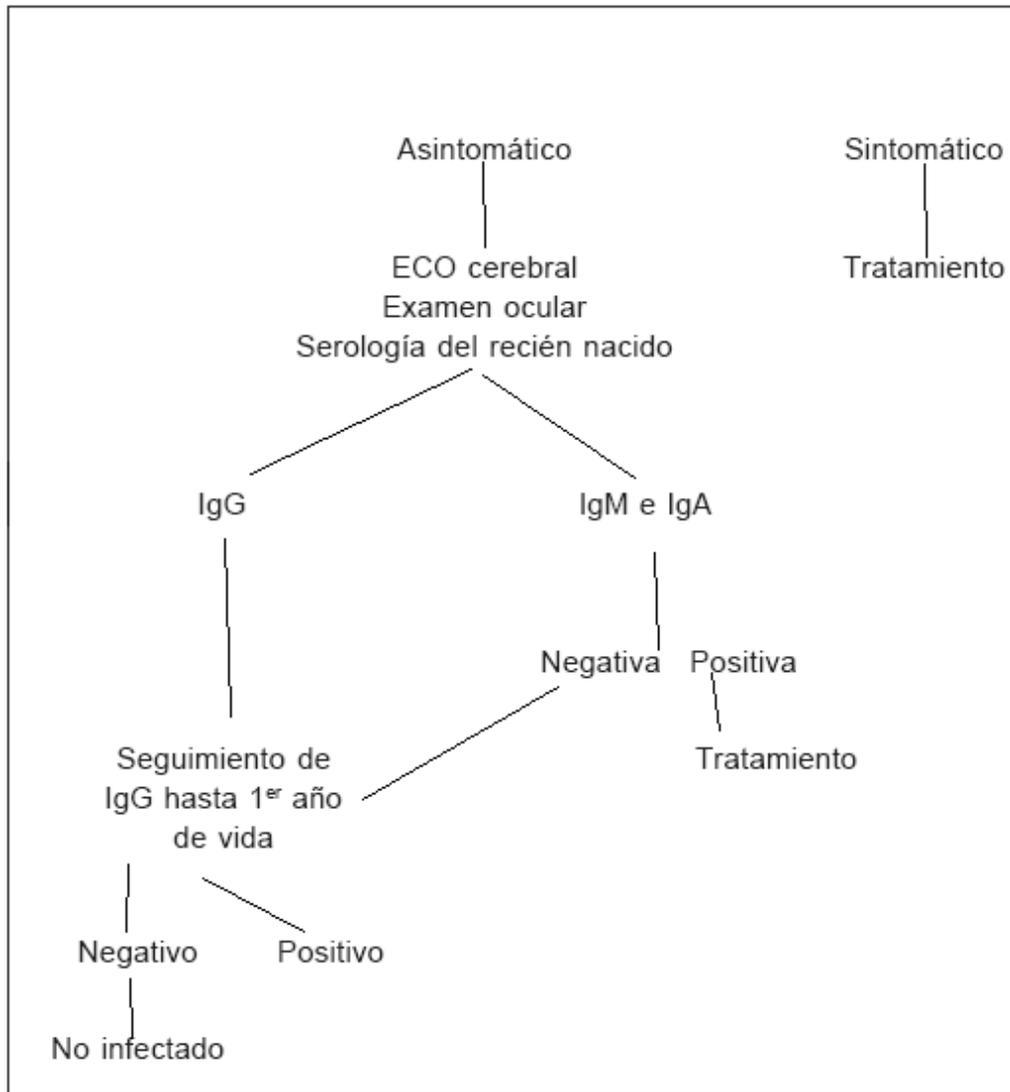


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico de un niño nacido de madre con toxoplasmosis adquirida durante el embarazo (5)

#### IV. TRATAMIENTO

La inmunidad adquirida ayuda a controlar la infección y la quimioterapia suministrada es supresora de la proliferación toxoplasmósica, es decir que ataca los taquizoítos, pero no cura la infección porque no erradica los bradizoítos, por lo anterior los medicamentos están dirigidos a tratar la infección activa causada por los taquizoítos y por lo tanto controla la sintomatología.

Por ello es importante definir esquema de manejo, de acuerdo a la afectación fetal y edad gestacional del diagnóstico, sugiriendo el siguiente esquema (7):

- Sin compromiso fetal y diagnóstico previo a las 16 semanas de gestación, se recomienda Espiramicina a 9 mU/Día dividido en 3 dosis. Manteniéndose esta dosis hasta el momento del parto. Dicho esquema se considera tratamiento placentario.
- Ante la sospecha o seguridad de compromiso fetal antes de las 16 semanas de gestación se preferirá Espiramicina a 9 mU/Día dividido en 3 dosis desde el momento del diagnóstico. A partir de las 20 semanas y hasta 2 semanas previas al parto continuar interrumpidamente el siguiente esquema: Pirimetamina 1mg/kg/día (máximo 75mg/día) + Sulfadiazina 50-100mg/kg/día (máximo 3-4 gr/día) fraccionada en 4 dosis + ácido fólico 5 o 20 mg/ día o levadura de cerveza 10 mg/día.

### **Pirimetamina y sulfonamidas**

Estos medicamentos se consideran de elección para el tratamiento de la toxoplasmosis y se administran conjuntamente. La pirimetamina tiene acción sobre los parásitos al interferir el metabolismo del ácido fólico en el paso hacia ácido fólico. Las sulfonamidas tienen acción competitiva con el ácido paraaminobenzoico (PABA).

La pirimetamina se presenta en tabletas de 25 mg y se administra por vía oral, es liposoluble y tiene una vida media de 4 a 5 días. En los adultos se inicia con una carga inicial de 100 a 200 mg/día para darla en dos dosis el primer día, para luego continuar con 25 a 50mg diarios durante 4 a 6 semanas, según la severidad de la enfermedad. Algunos autores sugieren dar este medicamento a intervalos de 2 a 4 días.

Este producto puede presentar efectos secundarios como vómito, diarrea, arritmias, cefalea, insomnio, anemia megaloblástica, leucopenia y trombocitopenia. Ocasionalmente convulsiones, hematuria, agranulocitosis y anemia aplásica. La depresión medular se reduce suministrando suplemento adicional de ácido fólico. En pacientes que están recibiendo medicación antitoxoplasma debe realizarse un leucograma y recuento placentario al menos una o dos veces por semana. Si las plaquetas están por debajo de 100.000/mm<sup>3</sup>, se debe dar 5 a 10 gr diarios de levadura de pan, en los niños la cantidad de levadura es de 100mg. Otra opción es administrar ácido fólico por vía oral o subcutánea, a dosis de 5mg diarios en adultos y 1 mg al día en niños.

Simultáneamente con la pirimetamina se debe administrar sulfonamidas para hacer sinergismo. Se refiere a la sulfadiazina, pero se puede reemplazar por sulfamerazina, sulfametazina, sulfapirazina, sulfalene, sulfadoxina o sulfametoxazol. La vida media de las sulfas es de 10 a 12 horas y se disuelven en los líquidos intracelulares.

Para el tratamiento se administra una carga inicial de sulfa de 75mg/kg/ hasta 4gr, para continuar con 1 a 1.5gr cada 6 horas, durante 4 a 6 semanas junto con pirimetamina. En los niños con toxoplasmosis congénita se recomienda administrar continuamente 50mg/kg dos veces al día durante 2 a 6 meses, para dar con 1mg/kg/día de pirimetamina, 3 veces por semana por un mínimo de 12 meses.

### **Alternativas terapéuticas**

De acuerdo a lo establecido en la sociedad española de infectología, clindamicina y azitromicina son una opción en el tratamiento de toxoplasmosis en el embarazo, cuando la gestante tiene antecedentes de alergia a las sulfamidas; combinándola con pirimetamina y ácido fólico. La dosis recomendada para clindamicina es 300mg cada 8 horas o azitromicina 500mg cada 24 horas. (9)

Sin embargo, no se cuentan con estudios clínicos que sustenten su uso como monoterapia con estos fármacos en toxoplasmosis gestacional. A pesar de que de acuerdo a la farmacocinética y farmacodinamia podría tener actividad antimicrobiana para este agente.

**Clindamicina.** Es un derivado clorado de la lincomicina, elaborado por *Streptomyces lincolnensis*. Con espectro antimicrobiano que incluye susceptibilidad para estreptococos, estafilococos, neumococos, bacteroides, anaerobios grampositivos y gramnegativos. Con actividad antibacteriana similar a los macrólidos; inhibiendo la síntesis de proteína por interferir con la formación de complejo incipiente y con las reacciones de translocación del aminoacil. La clindamicina ingresa bien en los tejidos a la mayor parte de los tejidos; con excepción del cerebro y el líquido cefalorraquídeo; también penetra bien en las células fagocíticas. Tiene una vida media de 2.5 horas. (8)

**Azitromicina.** Es un macrólido, cuyo espectro antimicrobiano incluye acción contra *M. avium* y *Toxoplasma gondii*. Penetra bien en los tejidos (con excepción del líquido cefalorraquídeo) y muy bien a las células fagocíticas

**Utilidad de clindamicina y azitromicina en el manejo de toxoplasmosis en pacientes embarazadas, Servicio de Gineco-Obstetricia, HMEADB. Julio 2012 a Julio 2014**

inhibiendo la síntesis de proteína por unión a la subunidad ribosomal 50S del RNA, lográndose una reacción de translocación de aminoacil y la formación de complejos de iniciación son bloqueados. Es liberada lentamente en los tejidos (con una vida media de 2 a 4 días), dando lugar a una vida media de eliminación de 3 días. Se absorbe rápidamente y es bien tolerada por vía oral. (8)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En Nicaragua lastimosamente no se cuenta con el tratamiento de elección para esta patología, siendo este la espiramicina, pirimetamina, sulfadiazina. Por lo que se ha tenido que optar por tratamiento alternativo (Clindamicina y azitromicina), sin embargo, no hay evidencia de su beneficio, ya que de acuerdo lo que establece la literatura estos fármacos son alternativas a la intolerancia de sulfadiazinas y deben utilizarse combinadas con pirimetamina.

Dado no se cuenta con estudios internacionales ni nacionales sobre la utilidad de la clindamicina o azitromicina como monoterapia alternativa al tratamiento de toxoplasmosis en pacientes gestantes, surge la pregunta:

¿Cuál es la utilidad de Clindamicina y Azitromicina en el tratamiento de toxoplasmosis en pacientes embarazadas atendidas en el servicio de Gineco-obstetricia del Hospital Militar Dr. Alejandro Dávila Bolaños en el periodo comprendido Julio 2012 a Julio 2014?

## **JUSTIFICACIÓN**

Si bien es cierto la toxoplasmosis gestacional cursa clínicamente asintomática en la gestante, recobra importancia en el desarrollo fetal y vida neonatal, por las múltiples secuelas que ocasiona, entre las que se destacan restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, coriorretinitis (ceguera), encefalitis aguda (convulsiones). Por ello es de vital importancia realizar tamizaje temprano de la enfermedad durante la gestación y así dar tratamiento oportuno con el objetivo de prevenir la toxoplasmosis congénita.

Sin embargo, con la problemática para la obtención del esquema adecuado para su manejo; en nuestro país se ha establecido el uso de monoterapia con clindamicina o azitromicina, cuya utilidad no se encuentra debidamente documentada. Por ello, este estudio pretende demostrar la utilidad de la clindamicina y azitromicina en el manejo como alternativa en pacientes gestantes con toxoplasmosis, valorando el comportamiento de la Ig G e Ig M, y determinando la presencia de secuelas fetales. Así mismo, este estudio servirá como base para establecer un protocolo alternativo del manejo con dichos fármacos; representando una opción útil para el manejo de toxoplasmosis.

## OBJETIVOS

### Objetivo general

Evaluar la utilidad de clindamicina y azitromicina en el tratamiento de toxoplasmosis en pacientes embarazadas atendidas en el Servicio de Gineco-obstetricia, del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños en el periodo comprendido de julio 2012-julio 2014.

### Objetivos específicos:

1. Identificar las principales características demográficas de la población a estudio.
2. Caracterizar embarazo en el que se realizó diagnóstico de toxoplasmosis.
3. Definir comportamiento de los valores séricos de IgG e IgM durante el tratamiento con clindamicina y azitromicina.
4. Describir la presencia de toxoplasmosis congénita en recién nacidos de pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis en el embarazo.
5. Detallar las principales reacciones adversas con el uso clindamicina y azitromicina.

## DISEÑO METODOLÓGICO

### Tipo de estudio

Es un estudio descriptivo longitudinal retrospectivo

### Área de estudio:

Se realizó en Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, en el Servicio de Ginecología; el cual pertenece a la modalidad de Hospital privado, contando también con pacientes asegurados a través de la Empresa Médica Previsional acreditada por el Instituto Nicaragüense de Seguridad Social.

### Población de estudio

Constituida por todas las embarazadas que se diagnosticaron con toxoplasmosis durante la gestación y que son atendidas en el HMEADB.

### Muestra

Constituida por 25 embarazadas que fueron diagnosticadas con toxoplasmosis durante la gestación y que fueron atendidas en el HMEADB entre Julio 2012 y Julio 2014.

### Criterios de inclusión

- Paciente embarazada con diagnóstico confirmado de Toxoplasmosis.
- Pacientes que recibieron tratamiento con Clindamicina o Azitromicina.
- Embarazadas procedentes del INSS.

### Criterios de exclusión

- Pacientes que no completaron esquema del fármaco
- Pacientes sin datos completos en expediente clínico.

### Obtención de la información

Secundaria: se obtuvo información mediante la revisión documental de expedientes clínicos.

### Método e instrumento de recolección de la información:

Se empleó el método de recopilación de la información por medio de una ficha de recolección de datos, elaborada en base a las variables a estudiar. La ficha a utilizar contiene los siguientes acápite: número de expediente y número INSS; datos demográficos, edad gestacional al momento del diagnóstico, reacciones adversas de Clindamicina y Azitromicina documentadas por FDA, títulos de IgG e IgM de diagnóstico y seguimiento, titulación de inmunoglobulinas en recién nacido, así como hallazgos ultrasonográficos en fetos y recién nacidos. (Ver Anexos)

### Procedimiento de recolección de datos

Se llevó a cabo la revisión de expedientes clínicos en un período de 1 año.

### Procesamiento de la información

La información se procesó, mediante la creación de una base de datos en el programa SPSS Data Document 15. Para el levantado de texto se utilizó Microsoft Word 2013.

Los resultados obtenidos fueron posteriormente comparados con la literatura consultada y se exponen en forma de tablas, de acuerdo con la operacionalización y conveniencia de las variables estudiadas.

### Operacionalización de variables

**Objetivo 1:** Identificar características demográficas de la población a estudio.

Variable	Definición	Dimensiones	Valor	Codificación
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento de la evaluación.	---	# de años	---
Escolaridad	Estudios alcanzados por la paciente hasta el	---	Analfabeta Primaria	1 2

**Utilidad de clindamicina y azitromicina en el manejo de toxoplasmosis en pacientes embarazadas, Servicio de Gineco-Obstetricia, HMEADB. Julio 2012 a Julio 2014**

	momento del estudio		Secundaria	3
			Superior	4

**Objetivo 2: Caracterizar embarazo en el que se realizó diagnóstico de toxoplasmosis.**

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Valor</b>	<b>Codificación</b>
Gestas	Número de embarazos previos.	---	# embarazos	---
Tipo de embarazo	Número de productos en gestación	---	Único Múltiple	---
Edad Gestacional	Edad alcanzada por la gestación hasta el momento del diagnóstico	---	# de semanas de gestación	---

**Objetivo 3: Definir comportamiento de los valores séricos de IgG e IgM durante el tratamiento con clindamicina y azitromicina.**

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Valor</b>	<b>Codificación</b>
IgG	Valor de IgG sérica que se considera alterada $\geq 650$ mU/l	Medición 1 Medición 2 Medición 3	mU/l	---
IgM	Valor de IgM sérica que se considera alterada $\geq 1$ mU/l	Medición 1 Medición 2	mU/l	---

**Utilidad de clindamicina y azitromicina en el manejo de toxoplasmosis en pacientes embarazadas, Servicio de Gineco-Obstetricia, HMEADB. Julio 2012 a Julio 2014**

		Medición 3		
--	--	------------	--	--

**Objetivo 4: Describir la presencia de toxoplasmosis congénita en recién nacidos de pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis en el embarazo.**

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Valor</b>	<b>Codificación</b>
IgG	Valor sérico de IgG alterada al nacimiento $\geq 650$ mU/l	---	mU/l	---
IgM	Valor sérico de IgM alterada al nacimiento $\geq 1$ mU/l	---	mU/l	---
Hallazgo Ultrasonográficos	Hallazgos ultrasonográficos del feto y recién nacido cuya madre fue diagnosticada con toxoplasmosis gestacional	Hidrocefalia Calcificaciones intracerebrales Aumento del grosor placentario Ascitis RCIU Microcefalia Hepatomegalia Calcificaciones hepáticas	Presente Ausente	1 0

**Utilidad de clindamicina y azitromicina en el manejo de toxoplasmosis en pacientes embarazadas, Servicio de Gineco-Obstetricia, HMEADB. Julio 2012 a Julio 2014**

		Hidrops fetal		
--	--	---------------	--	--

**Objetivo 5: Identificar las principales reacciones adversas con el uso Clindamicina y azitromicina**

Variable	Definición	Dimensiones	Valor	Codificación
Reacciones adversas de Clindamicina	Signos y síntomas identificados por la paciente posterior al uso de clindamicina	Diarrea Colitis pseudomembranosa Náuseas Vómitos Dolor abdominal Flatulencia Gusto metálico desagradable Rash cutáneo Erupción maculopapular, Urticaria Prurito Vaginitis Ictericia Anormalidades en pruebas de	Presente Ausente	1 0

**Utilidad de clindamicina y azitromicina en el manejo de toxoplasmosis en pacientes embarazadas, Servicio de Gineco-Obstetricia, HMEADB. Julio 2012 a Julio 2014**

		función hepática Neutropenia Eosinofilia, Trombocitopenia		
Reaccion es adversas de Azitromicina	Signos y síntomas identificados por la paciente posterior al uso de azitromicina	Diarrea	Presente  Ausente	1  0
		Náuseas		
		Vómitos		
		Flatulencia		
		Molestias abdominales		
		Mareo		
		Cefalea		
		Parestesia		
		Alteración de visión		
		Sordera		
		Dispepsia		
		Anorexia		
		Erupción		
		Prurito		
		Artralgia		
		Fatiga		
Recuento disminuido de linfocitos				

		Elevado de eosinófilos Bicarbonato en sangre disminuido.		
--	--	---	--	--

### Plan de análisis estadística

Para el análisis univariado se reportó frecuencias simples; para análisis bivariado se reportaran en tablas 2x2. A las variables cuantitativas se analizaron con medias y desviación estándar, en cambio para variables cualitativas se aplicara como prueba estadística Chi<sup>2</sup>.

### Plan de tabulación

- Frecuencias simples para los datos demográficos, edad gestacional.
- Niveles séricos de inmunoglobulinas según el seguimiento de sus valores
- Toxoplasmosis congénita confirmada según edad gestacional.

### Aspectos éticos

La información del estudio se manejó en forma confidencial asegurándose su uso solo para fines exclusivos del estudio manteniéndose en todo momento confidencialidad de las personas incluidas en el estudio.

## RESULTADOS

Se realizó el presente estudio en el Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, en el periodo correspondiente a Julio 2012 a Julio 2014, cuya muestra fue de 25 pacientes. Donde 20 pacientes recibieron tratamiento con clindamicina y 5 pacientes fueron manejadas con azitromicina.

En cuanto a los datos demográficos se encontró que la mediana de edad materna del total de pacientes incluidas en el estudio fue de 28 años con intervalo intercuartilar de 4; correspondiendo 27 años  $\pm$  4 para pacientes que recibieron clindamicina y 28  $\pm$  4 años para las que recibieron azitromicina. De acuerdo a la escolaridad, en términos generales 7 (28%) del total de pacientes habían aprobado la primaria, de las cuales 5 (20%) fueron del grupo manejada con clindamicina y 2 (8%) con azitromicina; 11 (44%) aprobaron la educación secundarias, todas ellas pertenecen al grupo tratada con clindamicina; de las 7 (28%) pacientes que tenían estudios superiores, 4 (16%) corresponden al grupo de clindamicina y 3 (12%) al grupo de azitromicina. Tabla 1

**Tabla 1 Datos demográficos**

	<b>Total n=25</b>	<b>Clindamicina n=20</b>	<b>Azitromicina n=5</b>	<b>P</b>
Edad materna (años), M $\pm$ DE	28 $\pm$ 4	27 $\pm$ 4	28 $\pm$ 4	0.87 *
Escolaridad, n (%)				0.07 **
Primaria	7(28)	5(20)	2(8)	
Secundaria	11(44)	11(44)	0(0)	
Superior	7(28)	4(16)	3(12)	

\* Prueba t de Student

\*\* Prueba Chi cuadrada de Pearson

En relación a la caracterización del embarazo de las pacientes en las que se diagnosticó con toxoplasmosis, se encontró que la mediana de gestación fue de 2 con intervalo intercuartilar de 1 y 3 gestas; dividiéndose en 2 (1-3) en el grupo de clindamicina y 1 (1-2). El 100% de las pacientes cursaron con embarazo único, tanto las que recibieron clindamicina como azitromicina. La media de edad gestacional al momento del diagnóstico fue 22 semanas de gestación con una desviación estándar de 7 semanas; en el caso de pacientes manejadas con clindamicina fue 21  $\pm$  7 semanas, sin embargo, en pacientes manejadas con azitromicina fue 23  $\pm$  11 semanas. Tabla 2

**Tabla 2 Caracterización del embarazo en las que se diagnosticó Toxoplasmosis**

	<b>Total n=25</b>	<b>Clindamicina n=20</b>	<b>Azitromicina n=5</b>	<b>P</b>
<b>Gestas, Md (25°-75°)</b>	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-2)	0.12€
<b>Embarazo único, n (%)</b>	25 (100)	20(100)	5(100)	-
<b>Edad Gestacional (Sem), M±DE</b>	22±7	21±7	23±11	0.55*

\* Prueba t de Student

€ Prueba U de Mann-Whitney

De acuerdo al comportamiento de los valores séricos de las inmunoglobulinas maternas se logró definir que la IgG tuvo una mediana de 650 mU/L durante las 3 mediciones durante la gestación, pero con un intervalo intercuartilar de 171-650 mU/l durante la medición 1, 170-824 mU/l en la medición 2 y de 138-650 mU/l en la medición 3. Para el grupo que recibió clindamicina la mediana fue de 650 mU/l, con intervalo intercuartilar de 309-1845 mU/l en la medición 1, de 214-1879 mU/l en la medición 2 y de 262-650 en la medición 3. Sin embargo, para el grupo tratada con azitromicina la mediana durante la medición 1 fue de 138 mU/l con intervalo intercuartilar de 64-650 mU/l, en cambio, en la medición 2 se obtuvo una mediana de 650 (262-650) mU/l y en la medición 3 fue de 58 (0.1-650) mU/l. Tabla 3

Al definir la conducta de la IgM del total de pacientes incluidas en el estudio se observó que la mediana de la medición 1 fue de 1.94 (1.19-2.92) mU/L, 1.74 (1.20-2.44) mU/l en la medición 2 y de 1.43 (1.11-3.85) mU/l en la medición 3. En el grupo de pacientes que fueron manejadas con clindamicina la mediana durante la medición 1 fue de 1.79 (1.14-23.68) mU/l, 1.72 (1.02-2.44) mU/l en la medición 2 y de 1.43 (1.13-3.98). En cambio, con azitromicina se obtuvo una mediana de 2.35 (1.62-13.41) mU/l en la medición 1, 1.91 (1.33-3.06) mU/l en la medición 2 y 1.31 (1.09-1.31) mU/l en la medición 3. Tabla 3

**Tabla 3 Comportamiento de los valores séricos de IgG e IgM durante el tratamiento con clindamicina y azitromicina.**

	Total n=25	Clindamicina n=20	Azitromicina n=5	P
IgG Materna, Md (25°-75°)				
Medición 1	650 (171-650)	650 (309-1845)	138 (64-650)	0.55€
Medición 2	650 (170-824)	650 (214-1879)	650 (262-650)	0.27€
Medición 3	650 (138-650)	650 (262-650)	58 (0.1-650)	0.04€
IgM Materna, Md (25°-75°)				
Medición 1	1.94 (1.19-2.92)	1.76 (1.14-2.68)	2.35 (1.62-13.41)	0.25€
Medición 2	1.74 (1.20-2.44)	1.72 (1.02-2.44)	1.91 (1.33-3.06)	0.87€
Medición 3	1.43 (1.11-3.85)	1.43 (1.13-3.98)	1.31 (1.09-1.31)	0.55€

€ Prueba U de Mann-Whitney

A los recién nacidos de pacientes con toxoplasmosis diagnosticada en la gestación se les realizó estudios inmunológicos al nacimiento y ultrasonográficos en la etapa perinatal para el diagnóstico temprano de toxoplasmosis congénita. Pruebas inmunológicas reportaron mediana de la IgG de 650 (177-650) mU/l y la IgM fue de 0.21 (0.19-0.24) mU/l; para las pacientes que tomaron clindamicina se obtuvo una mediana de la IgG de 650 (218-650) mU/l y de la IgM de 0.21 (0.19-2.4) mU/l. En tanto, para las pacientes que recibieron azitromicina la mediana de IgG fue 650 (3.50-1051) mU/l y de IgM 0.21 (0.21-0.24) mU/l. En cuanto a los hallazgos ultrasonográficos perinatales se observó aumento de grosos placentario en 1 (4%) de los casos, este perteneciente al grupo que tomó clindamicina; en 4 (16%) de las pacientes se diagnosticó restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), 1 (4%) corresponde a pacientes tratado con clindamicina y 3 (12%) de los casos fue manejada con azitromicina. Tabla 4

Utilidad de clindamicina y azitromicina en el manejo de toxoplasmosis en pacientes embarazadas, Servicio de Gineco-Obstetricia, HMEADB. Julio 2012 a Julio 2014

**Tabla 4 Presencia de toxoplasmosis congénita en recién nacidos de pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis en el embarazo**

	<b>Total n=25</b>	<b>Clindamicina n=20</b>	<b>Azitromicina n=5</b>	<b>P</b>
Ig G Neonato, Md (25°-75°)	650 (177-650)	650 (218-650)	650 (3.50-1051)	0.68 €
Ig M Neonato, Md (25°-75°)	0.21 (0.19-0.24)	0.21 (0.19-.24)	0.21 (0.21-0.24)	0.43€
Hallazgos				
Ultrasonográficos, n (%)				
Hidrocefalia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Calcificaciones intracerebrales	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Aumento del grosor placentario	1(4)	1 (4)	0 (0)	0.80 **
Ascitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
RCIU	4 (16)	1 (4)	3 (12)	0.16**
Microcefalia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Hepatomegalia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Calcificaciones hepáticas	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Hidrops Fetal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

\*\* Prueba Chi cuadrada de Pearson

€ Prueba U de Mann-Whitney

Durante el periodo de estudio, en los expedientes revisados no se detalla reacciones adversas aquejadas por las pacientes manejadas tanto con clindamicina como con azitromicina.

## DISCUSION

En el presente estudio se incluyeron 25 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión diagnosticadas con toxoplasmosis en el servicio de Gineco-obstetricia del Hospital Militar en el periodo Julio 2012 a Julio 2014. De las cuales 20 recibieron tratamiento con clindamicina y solo 5 con azitromicina.

De acuerdo a las pruebas estadísticas aplicadas, la edad materna tanto para el grupo que recibió clindamicina como aquel que fue manejada con azitromicina, la  $p$  no tiene significancia estadística. Por tanto no hubo una diferencia importante en la mediana de edad de ambos grupos.

Para la escolaridad de pacientes incluida en el estudio, la  $p$  presenta tendencia a la significancia. Lo que traduce que el nivel escolar no tiene mayor importancia en cuanto a la utilidad de uso de clindamicina y azitromicina en el manejo de embarazadas con toxoplasmosis.

En relación a la caracterización del embarazo de pacientes diagnosticadas con toxoplasmosis, la gestación ni edad gestación influyen en el beneficio de tratar a las pacientes con clindamicina o azitromicina.

Al evaluar el comportamiento de los niveles séricos de IgG materna en pacientes que usaron clindamicina como monoterapia se observó tendencia significativa a la disminución de los valores de IgG entre la medición 1 y 2; en cambio, entre la medición 1 y 3 el descenso de los niveles fue estadísticamente significativa. En tanto, los valores de IgM no presentaron disminución significativa entre la medición 1 y 2, pero sí con tendencia a la significancia el descenso de valores entre medición 1 y la 3.

En cuanto a los niveles séricos de IgG e IgM durante las 3 mediciones observadas en el grupo de pacientes que recibió azitromicina, el comportamiento no tuvo significancia estadística.

En los recién nacidos de pacientes con toxoplasmosis gestacional, se realizaron cuantificación de IgG e IgM cuyos valores no cumplían criterios para el diagnóstico de toxoplasmosis congénita. Al igual se realizaron estudios ultrasonográficos para valorar trastornos perinatales por la enfermedad; y en los casos que se encontró aumento del grosor placentario las pruebas estadísticas no mostraron significancia, así mismo, no tuvo significado los casos que se diagnosticó con restricción del crecimiento intrauterino.

**Utilidad de clindamicina y azitromicina en el manejo de toxoplasmosis en pacientes embarazadas, Servicio de Gineco-Obstetricia, HMEADB. Julio 2012 a Julio 2014**

Dado no se documentaron reacciones adversa con el uso de clindamicina ni azitromicina, estas variables no fueron sometidas a pruebas estadísticas.

## CONCLUSIONES

Referente a la utilidad de clindamicina y azitromicina en el manejo de toxoplasmosis en pacientes embarazadas se encontró de acuerdo a cada objetivo específico:

- Las pacientes incluidas en el estudio tenían en promedio 28 años de edad, con escolaridad secundaria. Variables las cuales no tienen interés para demostrar utilidad de los fármacos en estudio.
- Estas pacientes cursaban con su segunda gestación, con embarazos únicos, cuyos diagnósticos de toxoplasmosis se realizaron en el II trimestre del embarazo. Datos que no intervienen en la utilidad de los fármacos, pero es de importante conocimiento, principalmente el momento de diagnóstico para establecer así el riesgo de toxoplasmosis congénita.
- Tomando en cuenta el comportamiento de los valores séricos de inmunoglobulinas G y M, clindamicina tiene mejores resultados, principalmente en el seguimiento de la IgG pues se observó mayor disminución de los niveles séricos. Es importante destacar que aunque el diagnóstico se realizó basado en los niveles de IgG e IgM, el estándar de oro es el test de avididad, ya que la IgM se sabe que se vuelve negativa hasta 2 años posterior a la primoinfección.
- La presencia de toxoplasmosis congénita no fue demostrable en los hijos de pacientes diagnosticadas con dicha patología durante la gestación, ya que los valores séricos no cumplieron los criterios diagnósticos, tampoco fue demostrable la patología mediante ultrasonografía, pues no se cumplió la triada característica. Y aunque se evidenció aumento del grosor placentario y presencia de restricción de crecimiento intrauterino de acuerdo a las pruebas estadísticas, no hay relación entre la enfermedad y dichos hallazgos.
- No se documentó reacciones adversas en las pacientes manejadas con clindamicina o azitromicina, a pesar que la literatura si las describe.

## **RECOMENDACIONES**

1. Se debe dar consejería sobre el tamizaje de la toxoplasmosis preconcepcional para establecer diagnóstico temprano y determinar el riesgo toxoplasmosis congénito.
2. Realizar el test de avidéz en aquellas pacientes en las cuales se tenga IgG positiva, para establecer un diagnóstico certero de la enfermedad e iniciar el tratamiento placentario o pleno en el caso que se confirme o sospeche toxoplasmosis congénita.
3. Se solicita al MINSA garantizar el esquema adecuado de tratamiento, tanto placentario como pleno, en que se incluye espiramicina o pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico.
4. Que este estudio sirva como pauta para continuar la investigación sobre la utilidad del uso de clindamicina y azitromicina como terapia alternativa ya que en el sistema de salud no se cuenta con fármacos de elección para el manejo de toxoplasmosis.

## BIBLIOGRAFIA

1. Otros sporozoa: toxoplasma, sarcocystis, pneumcystis. pp 229-235 En: Faust, Ernest Carroll., Russell, Paul Farr., Jung, Rodney Clifton. Parasitología Clínica. 1º ed. Mexico DF, Mexico. SALVAT, 1974
2. Infecciones perinatales por parasitos y hongos. pp 722-724 En: Perez Sanchez, Dr. Alfredo., Donoso Siña, Dr. Enrique. Obstetricia. 3º ed. Santiago, Chile. MEDITERRANEO, 1999
3. Toxoplasmosis. pp 262-279 En: Botero, David., Restrepo, Marcos. Parasitosis humana. 4º ed. Medellin, Colombia. Corporación para investigación biológicas.2003
4. Jimenez Monroy. Dr. Pedro: Guías de manejo de la toxoplasmosis en el embarazo. Santafé de Bogotá, Colombia.
5. Durlach, Ricardo. et. Al. Consenso Argentino de toxoplasmosis congénita. Medicina. 68: 75-87. 2008
6. Pardo, A., Callizo, J. Revision de la prevención y tratameinto de la toxoplasmosis ocular. Annals dÓftalmología 12(1):11-20. 2004
7. Muzzio, Letty. Infeccion por toxoplasmosis gondii durante el embarazo.
8. Cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos, clindamicina y estreptograminas. pp 753-756 En: Bertram G. Katzung. Farmacología básica y clínica 9 º ed. México. Manual Moderno 2005
9. Baquero-Artigao F, et al. Guía de la sociedad española de infectología pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de toxoplasmosis congénita. An Pediatr (Barc) 2013

## **ANEXOS**

**Utilidad de clindamicina y azitromicina en el manejo de toxoplasmosis en pacientes embarazadas, Servicio de Gineco-Obstetricia, HMEADB. Julio 2012 a Julio 2014**

<b>Nombre</b>			
<b>Expediente</b>	<b>INSS</b>		
<b>Edad Materna</b>	<b>Tipo de Gesta</b>		
<b>Escolaridad</b>	Único		
<b>Gestas</b>	Múltiple		
<b>Edad Gestacionla</b>			
<b>Valores de Ig Materna</b>	<b>Medicion 1</b>	<b>Medicion 2</b>	<b>Medicion 3</b>
IgG			
IgM			
<b>Valores de Ig Neonato</b>			
IgG			
IgM			
<b>Hallazgos US</b>			
Hidrocefalia		Microcefalia	
Calcificaciones Intracerebrales		Hepatomegalia	
Aumento grosor placenta		Calcificaciones hepaticas	
Ascitis		Hidrops fetal	
RCIU			
<b>Reacciones Adversas de Clindamicina</b>			
Diarrea		Vaginitis	
Colistis Pseudomembranosa		Ictericia	
Nauseas		Alteracion PFH	
Dolor abdominal		Neutropenia	
Flatulencias		Eosinofilia	
Gusto metálico		Trombocitopenia	
Rash Cutaneo		Urticaria	
Erupción Maculopapular		Vomitos	
<b>Reacciones adversas e Azitromicina</b>			
Diarrea		Alteración de visión	
Náuseas		Sordera	
Vómito		Dispepsia	
Flatulencias		Anorexia	
Molestias Abdominales		Erupción	
Mareo		Prurito	
Cefalea		Artralgia	
Parestesia		Fatiga	
Disminución Linfocitos		Elevación Eosinófilos	
Disminución de Bicarbonato			