



Factores predictores clínicos y biológicos de severidad en la toxoplasmosis ocular

Amanda Rey Torrente

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



**FACTORES PREDICTORES CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS
DE SEVERIDAD EN LA TOXOPLASMOSIS OCULAR**

**TESIS DOCTORAL
AMANDA REY TORRENTE**

**UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
Y ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS
HOSPITAL CLÍNICO DE BARCELONA**

**FACTORES PREDICTORES CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS
DE SEVERIDAD EN LA TOXOPLASMOSIS OCULAR**

**TESIS DOCTORAL
DRA AMANDA REY TORRENTE**

**DIRECTOR DE TESIS:
ALFREDO ADAN CIVERA**

Alfredo Adán Civera, Doctor en Medicina, Director del Instituto Clínico de Oftalmología,
Profesor titular de Oftalmología de la Universidad de Barcelona

CERTIFICA:

Que Amanda Rey Torrente, licenciada en Medicina y especialista en Oftalmología ha trabajado bajo mi dirección, viendo obtenido y estudiado personalmente el material del trabajo titulado:

“Factores predictores clínicos y biológicos de severidad en la toxoplasmosis ocular”

Estudio que termina en el día de la fecha con todo aprovechamiento, habiéndolo revisado el que suscribe y estando conforme con su presentación para ser juzgado como tesis doctoral.

Y para que conste a los efectos, firmo la presente en Barcelona a 6 de julio de 2013.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Alfredo Adán el haberme guiado en este proyecto de investigación durante 3 años que ha derivado en la presente tesis con sus aportaciones tanto científicas como personales. Gracias por enseñarme los valores imprescindibles durante la residencia, tales como el esfuerzo, la superación y la constancia. Gracias por haberme dado un estilo de trabajo y de vivir la medicina, y en particular la oftalmología, de una forma mucho más completa y enriquecedora, apoyada y basada en los tres grandes pilares de asistencia, docencia e investigación. Y sobre todo muchas gracias por haberme introducido en el apasionante mundo de las uveítis y la retina, y haber confiado en mí.

Agradezco de igual modo a todos aquellos que han colaborado en mayor o menor medida en este proyecto tan importante para mi especialmente a:

A Blanca Molins por ayudarme en el análisis de citoquinas de los pacientes, por su compromiso e infinita paciencia durante todo el proyecto

Al Dr. Llorens y la Dra. Pelegrín por su inestimable ayuda a la hora de visitar a todos los pacientes y por ser tan buenos compañeros y amigos

A la Dra. Álvarez y Dra. Valls del Servicio de Microbiología por contribuir en el análisis del parásito en sangre periférica realizado en este estudio

A José Ríos por todas las horas que hemos pasado juntos para hacer el análisis estadístico

Al departamento de Retina del Hospital Clínic, en especial al Dr. Giralt, Dr. Navarro, Dra. Alforja, y Dr. Casaroli por ayudarme a ser una buena profesional

A Núria y Olga, por ser unas secretarias únicas, gracias por apoyarnos desde el primer día de residencia en todos los proyectos

AGRADECIMIENTOS

A la unidad de enfermería del ICOF, por ser unas excelentes profesionales, gracias a su ayuda pude obtener las muestras de sangre de los pacientes

Al Dr. Villoslada por proporcionarnos la plataforma Luminex en su Laboratorio de Neuroinmunología para poder realizar el análisis de citoquinas

Gracias a Guifré, mi marido, el compañero de mi vida que siempre me apoya incondicionalmente en todos mis proyectos personales y profesionales. Sin su ayuda no hubiera sido posible.

Gracias a Xavier y Pilar, mis padres, por creer en mí y por haberme educado como lo hicieron en el valor de las cosas importantes de la vida. A mi hermano Ivan por todo su cariño y sus ánimos recibidos siempre

A mi familia, en especial mi tía Rosa, mis primos y mi abuela Pilarín, que con su optimismo siempre me han ayudado a superar los momentos más difíciles

Gracias a Agustí i Montse, mis suegros, por apoyarme en todos los proyectos que he realizado de forma incondicional

Y todo mi agradecimiento a todos aquellos compañeros que colaboran en mi labor del día a día y que me brindan con todo su apoyo y ayuda en todo momento, como los que han colaborado y colaboran en mi continua formación.

ÍNDICE

1.JUSTIFICACIÓN	13
2.HIPÓTESIS	17
3.OBJETIVOS.....	21
4.INTRODUCCIÓN	25
4.1.Concepto de Toxoplasmosis ocular.....	27
4.2.Organismo y ciclo de vida.....	27
4.2.1. <i>Genotipos de T. gondii</i>	28
4.2.2. <i>Ciclo biológico de T. gondii</i>	29
4.3.Epidemiología	30
4.4.Mecanismos de transmisión	31
4.5.Anatomía patológica	32
4.6.Clínica de la toxoplasmosis sistémica.....	33
4.6.1. <i>Infeción aguda adquirida</i>	33
4.6.2. <i>Toxoplasmosis congénita</i>	34
4.6.3. <i>Toxoplasmosis en inmunocomprometidos</i>	34
4.7.Clasificación de la uveítis	35
4.7.1. <i>Uveítis anterior</i>	35
4.7.2. <i>Uveítis intermedia</i>	35
4.7.3. <i>Uveítis posterior</i>	36
4.7.4. <i>Panuveítis</i>	36
4.8.Diagnóstico de la toxoplasmosis ocular.....	36
4.8.1. <i>Serología</i>	36
4.8.2. <i>Anticuerpos en fluidos intraoculares</i>	37
4.8.3. <i>Reacción en cadena de la polimerasa en fluidos oculares</i>	38
4.9.Patogenia de la retinocoroiditis toxoplásmica	39
4.10.Clínica de la toxoplasmosis ocular.....	42
4.10.1. <i>Formas clínicas de presentación</i>	42
4.10.1.1. <i>Formas primarias y recurrentes</i>	42
4.10.1.2. <i>Formas congénitas</i>	44
4.10.1.3. <i>Formas externas</i>	44
4.10.1.4. <i>Formas inflamatorias sin retinitis</i>	45
4.10.2. <i>Patología adyacente</i>	46
4.10.3. <i>Formas de presentación atípica</i>	50
4.11.Exploraciones complementarias de diagnóstico	55
4.11.1. <i>Tomografía de coherencia óptica</i>	55
4.11.2. <i>Angiografía fluoresceínica o verde de indocianina</i>	58
4.12.Diagnóstico diferencial	61
4.13.Complicaciones oculares estructurales de la toxoplasmosis.....	61
4.14.Pronóstico visual.....	64
4.15.Recurrencias.....	64
4.16.Tratamiento de toxoplasmosis.....	66
4.16.1. <i>Tratamiento médico</i>	66
4.16.2. <i>Tratamiento quirúrgico</i>	70
4.17.Prevenición.....	73

5.MATERIAL Y MÉTODOS	75
5.1.Diseño del estudio	77
5.2.Criterios de inclusión	77
5.3.Criterios de exclusión.....	77
5.4.Criterios de evaluación clínica	78
5.5.Parámetros analíticos y de evaluación clínica.....	78
5.6.Exploración oftalmológica	81
5.7.Recogida de datos analíticos	81
5.8.Determinación de T. gondii en sangre periférica	82
5.9.Determinación de citoquinas plasmáticas	83
5.10.Análisis estadístico.....	84
6.RESULTADOS	87
6.1.Características demográficas y clínicas	89
6.2.Descripción de las recurrencias.....	95
6.3.Descripción de las complicaciones oculares	96
6.4.Descripción de la toxoplasmosis ocular en mayores de 50 años	98
6.5.Descripción de la toxoplasmosis ocular en sudamericanos	99
6.6.Análisis de la correlación entre la inflamación intraocular severa y los datos demográficos o clínicos	100
6.7.Estudio de los predictores de pronóstico visual pobre, complicaciones oculares y necesidad de cirugía.....	100
6.8.Resultados de la determinación de T. gondii en sangre periférica de los pacientes.....	101
6.9.Resultados del perfil de citoquinas de los pacientes	101
6.10.Estudio del perfil de citoquinas en pacientes con toxoplasmosis activa e inactiva	106
6.11.Estudio del valor predictivo de citoquinas para el pronóstico visual pobre y las complicaciones oculares	109
7.DISCUSIÓN	113
8.CONCLUSIONES.....	123
9.ANEXO	127
9.1.Tablas	129
10.BIBLIOGRAFÍA.....	135

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Toxoplasmosis ocular primaria (foco de retinocoroiditis en ausencia de cicatrices).

Figura 2. Toxoplasmosis ocular recurrente (foco activo adyacente a cicatriz coriorretiniana).

Figura 3. Cicatriz coriorretiniana superior a la macula en un paciente con toxoplasmosis ocular congénita bilateral.

Figura 4. Forma externa de toxoplasmosis con lesiones de coroiditis multifocal en el área macular.

Figura 5. Neurorretinitis secundaria a toxoplasmosis ocular con exudados lipídicos en la mácula.

Figura 6. Arteritis retiniana en la vecindad de un foco activo de retinocoroiditis toxoplásmica.

Figura 7. Vasculitis retiniana hemorrágica con foco activo de toxoplasmosis y celularidad del vítreo.

Figura 8: En el segmento anterior se aprecia uveítis anterior granulomatosa en un paciente con toxoplasmosis ocular. En la retinografía del centro se observa vitreítis intensa con foco de retinocoroiditis toxoplásmica (clásicamente imagen descrita como “faro en la niebla”) y la imagen de la derecha muestra un foco activo adyacente a cicatrices coriorretinianas acompañado de vasculitis retiniana.

Figura 9. Lesión necrotizante extensa en el área macular sin cicatrices coriorretinianas.

Figura 10. Actitud diagnóstico-terapéutica ante un paciente con retinitis necrotizante atípica.

Figura 11. Lesión necrotizante en área macular (A). Aspecto de fondo de ojo posterior a tratamiento específico antitoxoplásmico. Se evidenciaron quistes de *T. gondii* mediante aspirado subretiniano en vitrectomía diagnóstica (B).

Figura 12. Lesión activa de retinocoroiditis toxoplásmica (imagen superior). Aspecto de la OCT a nivel de la lesión que muestra edema retiniano (imagen inferior).

Figura 13. Lesión cicatricial de toxoplasmosis congénita (imagen superior). Aspecto de la OCT a nivel de la lesión que muestra atrofia completa de la retina neurosensorial (imagen inferior).

Figura 14. Lesiones externas de toxoplasmosis (imagen superior). Aspecto de la OCT a nivel de las lesiones (imagen inferior).

Figura 15. Retinografía y angiografía de un paciente con toxoplasmosis ocular activa primaria.

Figura 16. Retinografía de campo amplio con sistema Optomap® en paciente con foco activo de toxoplasmosis superior a la papila adyacente a cicatriz coriorretiniana y vasculitis activa (imagen izquierda). Retinografía red-free light del mismo paciente (imagen derecha).

Figura 17. Membrana neovascular coroidea secundaria a cicatriz de toxoplasmosis.

Figura 18. Formación de membrana epirretiniana secundaria a toxoplasmosis ocular.

Figura 19. Membrana epirretiniana secundaria a cicatriz toxoplásmica con OCT previo a cirugía de vitrectomía (A). Aspecto postquirúrgico después de vitrectomía y extracción de la membrana (B).

Figura 20. Hemorragia subhialoidea secundaria a neovasos retinianos en un paciente con vasculitis isquemizante toxoplásmica (A). Cicatriz coriorretiniana inactiva inferior a la papila y resolución de la hemorragia tras cirugía vitreorretiniana (B).

ÍNDICE DE GRÁFICOS

- Gráfico 1.** Características de los pacientes con toxoplasmosis ocular activa en función del origen geográfico.
- Gráfico 2.** Características de los pacientes con toxoplasmosis ocular activa en función de la edad del diagnóstico.
- Gráfico 3.** Características clínicas de la toxoplasmosis ocular (primaria vs. recurrente).
- Gráfico 4.** Características clínicas de la toxoplasmosis ocular (típica vs. atípica).
- Gráfico 5.** Localización de las lesiones activas de la toxoplasmosis ocular.
- Gráfico 6.** Inflamación intraocular severa asociada al brote de toxoplasmosis ocular.
- Gráfico 7.** Alteraciones retinianas y de la interfase vitreomacular de los pacientes con toxoplasmosis ocular mediante la OCT.
- Gráfico 8.** Agudeza visual $\leq 0,1$ en el momento del diagnóstico y en la visita a los 12 meses.
- Gráfico 9.** Recurrencias de los pacientes durante el primer año tras el diagnóstico inicial.
- Gráfico 10.** Complicaciones oculares de la toxoplasmosis ocular.
- Gráfico 11 (A-I).** Perfil de citoquinas plasmáticas en los pacientes con toxoplasmosis ocular activa (N=21), toxoplasmosis ocular inactiva (N= 24) y sujetos controles (N=25).
- Gráfico 12 (A-I).** Niveles de citoquinas en el suero de los pacientes con toxoplasmosis ocular activa e inactiva (N=17).
- Gráfico 13 (A-C).** Perfil de citoquinas plasmáticas en los pacientes con toxoplasmosis ocular inactiva con pronóstico visual pobre (N= 14) y buen pronóstico visual (N=17).

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis ocular.

Tabla 2. Indicaciones absolutas de tratamiento de la toxoplasmosis ocular.

Tabla 3. Fármacos más comúnmente utilizados en toxoplasmosis ocular.

Tabla 4. Características de los pacientes con toxoplasmosis ocular activa. Comparación entre origen geográfico y edad del debut.

Tabla 5. Pronóstico visual en toxoplasmosis ocular.

Tabla 6. Complicaciones de la toxoplasmosis ocular.

Tabla 7. Complicaciones secundarias a toxoplasmosis ocular que precisaron cirugía vitreorretiniana en nuestra serie.

Tabla 8. Asociación entre la inflamación severa en el debut y los factores del huésped y características clínicas de la toxoplasmosis.

Tabla 9. Predictores de pronóstico visual pobre, complicaciones oculares y cirugía en la toxoplasmosis ocular.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- AGF:** Angiografía fluoresceínica
- AV:** Agudeza visual
- DRE:** Desprendimiento de retina exudativo
- DRR:** Desprendimiento de retina regmatógeno
- DRT:** Desprendimiento de retina traccional
- EDTA:** Ácido Etilendiaminotetraacético
- ELISA:** Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
- EMQ:** Edema macular quístico
- G-CSF:** Factor estimulador de colonias de granulocitos
- Coefficiente GW:** Coeficiente Goldmann-Witmer
- HLA:** Antígeno leucocitario de histocompatibilidad
- HTO:** Hipertensión ocular
- HV:** Hemorragia vítrea
- IC:** Intervalo de confianza
- IFN- γ :** Interferón gamma
- IL-1 β :** Interleuquina 1 beta
- IL-2:** Interleuquina 2
- IL-6:** Interleuquina 6
- IL-8:** Interleuquina 8
- IL-10:** Interleuquina 10
- IUSG:** International Uveitis Study Group

MCP-1/CCL2: Proteína quimioatrayente de monocitos 1

MER: Membrana epirretiniana

NK: Natura killer

NVC: Neovascularización coroidea

OCT: Tomografía de coherencia óptica

OR: Odds ratio

OVP: Opacidad vítrea persistente

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PIO: Presión intraocular

STVM: Síndrome de tracción vitreomacular

SUN: Standardization of Uveitis Nomenclature

Th: Linfocitos T helper

TNF- α : Factor de necrosis tumoral

VPP: Vitrectomía pars plana

1.JUSTIFICACIÓN

1.JUSTIFICACIÓN

A pesar de constituir la primera causa de uveítis posterior en todo el mundo, los mecanismos patógenos de la infección son pobremente conocidos, sobre todo aquellos relacionados con la patogenia de la infección ocular, de las complicaciones oculares y del pronóstico visual pobre.

Este estudio nos permitirá determinar los factores clínicos y biológicos predictores de severidad de la retinocoroiditis toxoplásmica, lo que nos permitirá instaurar tratamiento precoz combinado de antiparasitarios con antiinflamatorios, de mayor duración, e incluso administrar profilaxis antiparasitaria secundaria para evitar recidivas u otras complicaciones. En estos pacientes de riesgo será necesario realizar un seguimiento más estricto para detectar de forma precoz las complicaciones oculares, y por tanto evitar la pérdida irreversible de agudeza visual. Además, la estratificación del estudio según origen étnico-geográfico nos permitirá un mejor conocimiento de la enfermedad en un grupo emergente y de mayor riesgo de infección como es la población inmigrante, valorar el impacto socioeconómico que ello conlleva, y con la detección precoz de los casos severos mejorar el tratamiento, seguimiento y profilaxis en estos pacientes.

La determinación de los genotipos de *T. gondii* y de los niveles de los mediadores inflamatorios plasmáticos en los brotes nos permitiría profundizar en la investigación de la patogénesis y expresión de la infección a nivel ocular en diferentes grupos de poblaciones. Por otra parte, la identificación de determinados perfiles específicos de citoquinas en respuesta a la retinocoroiditis toxoplásmica nos podría proporcionar una guía muy útil para la búsqueda de biomarcadores.

No se ha realizado con anterioridad ningún estudio de mecanismos patogénicos de la toxoplasmosis ocular en población española por lo que pensamos que nuestro trabajo será de gran interés. Este proyecto ha sido aceptado como un Proyecto de Investigación con Financiación Oficial (Beca FIS) por el Instituto de Salud Carlos III (convocatoria 2010), en la cual la doctoranda ha participado como investigadora colaboradora.

2.HIPÓTESIS

2.HIPÓTESIS

1. Los pacientes afectos de toxoplasmosis ocular con complicaciones y pronóstico visual pobre presentan diferencias en la edad de infección, el origen geográfico y tipo de lesión ocular respecto a los pacientes sin complicaciones y con buen pronóstico visual.
2. Los perfiles de citoquinas plasmáticas están alterados en los pacientes con toxoplasmosis ocular, existiendo una relación entre los niveles de expresión de citoquinas plasmáticas y la severidad de la enfermedad ocular.
3. Existe una relación entre el genotipo de *T. gondii* y la severidad de la enfermedad ocular en nuestra población.

3.OBJETIVOS

3.OBJETIVOS

1. Caracterizar clínicamente a una cohorte de pacientes inmunocompetentes con uveítis asociada a toxoplasmosis ocular. Para ello se ha realizado un estudio descriptivo de 2 grupos: pacientes autóctonos vs. inmigrantes, y pacientes con edad de infección < 50 años vs. ≥ 50 años.
2. Determinar el perfil de la expresión de citoquinas en sangre periférica de los pacientes con toxoplasmosis ocular activa e inactiva y sujetos control en nuestra población.
3. Determinar el genotipo de *T. gondii* mediante el análisis en sangre periférica de los pacientes con toxoplasmosis ocular de nuestra población.
4. Identificar y establecer los factores pronósticos de los pacientes con toxoplasmosis ocular. Se ha correlacionado la tasa de complicaciones y pronóstico visual pobre con los datos epidemiológicos, analíticos y oftalmológicos.

4.INTRODUCCIÓN

4. INTRODUCCIÓN

4.1. Concepto de Toxoplasmosis ocular

La toxoplasmosis ocular es la primera causa de uveítis posterior tanto en adultos como en niños. Se debe al parásito *Toxoplasma gondii*, un protozoo unicelular que se desarrolla como parásito obligado y presenta una distribución universal. Actualmente se considera que la mayoría de los casos de toxoplasmosis ocular son adquiridos.¹ El diagnóstico, en la mayor parte de los casos, es clínico y se basa en el aspecto funduscópico de las lesiones. La forma más común de presentación es la aparición un foco de retinitis necrotizante adyacente a una cicatriz coriorretiniana, con vitreítis asociada y, a menudo, acompañada de una uveítis anterior granulomatosa. Los pacientes inmunodeficientes y ancianos suelen presentar formas atípicas y más graves de toxoplasmosis ocular.²⁻³ El riesgo de recurrencias aumenta cuando es menor la edad del primer brote, si se ha realizado tratamiento de la infección ocular con esteroides sin cobertura antibiótica y en relación con la gravedad de la infección.⁴ Cada reactivación supone un episodio inflamatorio-infeccioso que se traduce en daño estructural y, en muchos casos, mayor pérdida visual.

4.2. Organismo y ciclo de vida

La toxoplasmosis es una zoonosis de distribución mundial, ocasionada por *Toxoplasma gondii*, un protozoo intracelular potencialmente capaz de invadir y multiplicarse en cualquier célula nucleada de los animales. El parásito es un coccidio que pertenece al tipo *Apicomplexa* y fue aislado y descrito por primera vez en 1908 a partir de células mononucleares de hígado y bazo de un roedor norteafricano denominado “gondii” (*Ctenodactylus gondii*), utilizado como modelo experimental en las investigaciones sobre leishmaniasis. El parásito recibió el nombre de *Toxoplasma* debido a su forma arqueada (del griego *toxon* = arco y *plasma* = forma) y *gondii* por el animal en que se aisló.⁵

4.2.1. Genotipos de *T. gondii*

Se han descrito tres cepas principales (I, II y III) y varias formas recombinantes de *T. gondii* con virulencia y distribución geográfica variables.⁶ El tipo I, junto a las formas recombinantes, se ha considerado como el más virulento, con mayores niveles de parasitemia, mientras que los tipos II y III han demostrado menor agresividad en estudios con ratones.⁷ En España, el genotipo II fue el más frecuente entre los pacientes inmunocomprometidos y el genotipo I entre los casos de infección congénita.⁸ Figueroa y colaboradores⁹ demostraron que la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del gen repetitivo B1 en pacientes con uveítis asociada a toxoplasmosis ocular recurrente puede detectar el parásito indistintamente en sangre periférica (57%) o en humor acuoso (42%), asumiendo que la toxoplasmosis ocular no es sólo un evento local. En Francia, Fekkar et al.¹⁰ detectaron el genotipo del parásito en el humor acuoso o vítreo de 20 pacientes con toxoplasmosis ocular activa. En 7 muestras de fluido ocular el genotipado no pudo obtenerse. El genotipo II se detectó en 10 de los 13 casos (77%).

Grigg et al.¹¹ estudiaron el humor vítreo de 12 pacientes con retinocoroiditis toxoplásmica severa que requerían vitrectomía con fines diagnósticos o por presentar desprendimiento de retina. El DNA fue extraído de las muestras de humor vítreo para identificar el genotipo de *T. gondii*. La cepa I o formas recombinantes con el tipo I fueron identificadas en el humor vítreo de 6 pacientes inmunocompetentes. De los 6 pacientes inmunocomprometidos, en 3 casos se halló la cepa II, en 2 casos se identificó la cepa I y en 1 se detectó la cepa III.

En Brasil, Vallochi et al.¹² demostraron el genotipo I del *T. gondii* en el tejido retinocoroideo del banco de ojos de 11 pacientes inmunocompetentes con cicatrices toxoplásmicas.

Switaj et al.¹³ encontraron exclusivamente el genotipo I del *T. gondii* en sangre periférica de pacientes con toxoplasmosis ocular de Polonia, donde se había descrito un predominio del tipo II en casos congénitos, aunque no pudo confirmarse la posibilidad de una contaminación. El material genético se detectó en el 86.9% (53 de 61) de la sangre periférica de pacientes con retinocoroiditis toxoplásmica activa y en el 50% (6 de 12) de los pacientes con cicatrices antiguas toxoplásmicas.

Silveira et al.¹⁴ analizaron la sangre periférica de 20 pacientes de Brasil, incluyendo casos con infección aguda de toxoplasmosis sin afectación ocular, con cicatrices retinianas toxoplásmicas inactivas, o con anticuerpos Ig G sin afectación ocular. *T. gondii* se detectó en los pacientes con infección aguda o crónica, independiente de si presentaban o no afectación ocular.

4.2.2. Ciclo biológico de *T. gondii*

T. gondii tiene un ciclo biológico muy complejo con diferentes formas invasivas, tanto en el huésped definitivo como en el intermediario. Las tres formas del parásito: taquizoítos (trofozoítos), bradizoítos (quistes tisulares) o esporozoítos (ooquistes), fruto de las distintas modalidades de reproducción, están capacitados para penetrar en una nueva célula del huésped y proseguir el ciclo biológico.¹⁵

En el desarrollo de *T. gondii* se pueden distinguir dos tipos de ciclos: el ciclo enteroepitelial, que se desarrolla en el epitelio intestinal del huésped definitivo (gato y otros felinos) y el ciclo extraintestinal que puede desarrollarse en el huésped definitivo y en los intermediarios. El ciclo enteroepitelial, también llamado sexual por presentar esta fase del desarrollo del parásito, se produce en el intestino del huésped definitivo: el gato. Cualquier forma o estadio del parásito ingerida por el huésped definitivo es capaz de producir infección, y posteriormente diferenciarse y reproducirse sexualmente formando ooquistes. El ciclo sexual concluye con la expulsión, junto con las heces, de estos ooquistes de gran capacidad infectiva para cualquiera de los huéspedes intermediarios.

El ciclo extraintestinal o asexual suele originarse tras la ingestión de ooquistes (por contacto directo con el gato o por contaminación de alimentos) o de quistes tisulares (por ingestión de carne poco cocida). Tras la ingestión, los bradizoítos o los esporozoítos son liberados de la pared quística en el intestino delgado por la acción de diversos enzimas proteolíticos, induciéndose su transformación a formas activas: taquizoítos. Éstos penetran sucesivamente en las células del epitelio intestinal y de los ganglios linfáticos adyacentes. Tras un período de replicación en los ganglios mesentéricos, los taquizoítos pasan al torrente circulatorio invadiendo nuevas células en diversos tejidos como la coroides y retina del ojo. Tras alcanzar el tejido ocular, la respuesta inmune

del huésped favorece el enquistamiento tisular de cientos de formas inactivas o formas de resistencia (bradizoítos).¹⁶ Estos quistes tisulares permanecen quiescentes en la retina hasta que diversos factores desconocidos favorecen su reactivación.

4.3.Epidemiología

La toxoplasmosis ocular es una zoonosis mundial. Es una enfermedad endémica y gran parte de la población general presenta serología positiva sin clínica ocular o cerebral de infección toxoplásmica. Los estudios epidemiológicos de la infección por el parásito *T. gondii* muestran que su prevalencia varía según la zona geográfica, por lo que existen factores de riesgo socioeconómico y ambiental, que influyen también en la prevalencia. De esta forma, mientras que la seroprevalencia en países desarrollados como Estados Unidos es del 22,5%¹⁷, en América del Sur, y especialmente en el sur de Brasil puede ser de hasta un 98%.¹⁸ La seroprevalencia en Francia es del 67,3%¹⁹ mientras que en España no está bien determinada, oscilando entre un 25 y un 45% según los distintos estudios²⁰, y concretamente en Cataluña es del 28,6%.²¹

Asimismo, la proporción de individuos infectados por *T. gondii* que desarrollan afectación ocular también difiere entre las áreas geográficas y aumenta conforme lo hace la edad.¹⁷ Mientras que en algunos países desarrollados se ha estimado en un 2%² en el sur de Brasil es de un 17,7%. Por lo que refiere al continente africano, la tasa de toxoplasmosis ocular es también alta.²²

La toxoplasmosis ocular constituye la causa más frecuente de uveítis posterior en nuestro medio, como se desprende del trabajo realizado en nuestro centro, en el que la toxoplasmosis ocular representó el 8% de todas las formas de uveítis y el 27% de las posteriores, siendo en este grupo la etiología más frecuente.²³ Aunque clásicamente se había considerado que la mayoría de casos de toxoplasmosis ocular eran secundarios a la reactivación de la enfermedad contraída congénitamente,²⁴ datos más recientes han sugerido que la infección adquirida postnatalmente es la que acontece en una gran parte de los casos. Gilbert y Stanford²⁵ estimaron que entre el 66% y el 86% de la toxoplasmosis ocular en el Reino Unido se debía a la infección adquirida tras el nacimiento. En la toxoplasmosis congénita, la retinocoroiditis es la manifestación más frecuente y

las lesiones pueden estar presentes al nacimiento o aparecer en los primeros años de vida. Más del 80% de los lactantes infectados de forma congénita presentarán signos de la enfermedad ocular en la adolescencia. Los niños, además, pueden presentarse con estrabismo, nistagmus, microftalmos y catarata.²⁶ La toxoplasmosis congénita debe diferenciarse de otras infecciones congénitas como rubéola, citomegalovirus, herpes simple y sífilis.

Las características clínicas de las lesiones coriorretinianas no permiten distinguir de forma fiable entre las infecciones congénitas y adquiridas postnatalmente, por lo que no es posible demostrar si la infección de un paciente es adquirida si no se tiene o bien evidencia de seroconversión, o bien demostración serológica de infección aguda (Ig M+, Ig G-) y posterior positivización de los anticuerpos Ig G. Consecuentemente, la única manera de determinar de manera concluyente el origen congénito o adquirido de la infección por toxoplasma son los tests prenatales, bien sean pruebas inmunológicas como las determinaciones de Ig G e Ig A, o bien por biología molecular a través de reacción en cadena de la polimerasa del gen B1 del parásito en líquido amniótico.²⁷

4.4.Mecanismos de transmisión

La toxoplasmosis en humanos se puede adquirir mediante diversos mecanismos de transmisión, incluyendo: la ingestión de carne cruda o poco cocinada infectada con ooquistes tisulares (más frecuentemente la carne de cerdo y pollo, pero también de otros mamíferos)²⁸ o tras el consumo de leche cruda no pasteurizada procedente de un animal con infección crónica.²⁹ La toxoplasmosis también puede producirse tras la ingestión de ooquistes presentes en frutas, verduras y otros alimentos contaminados con heces de gatos. La contaminación del agua potable se reconoce en la actualidad como una forma de transmisión frecuente y responsable de epidemias. En la comunidad de Greater Victoria en Canadá (1994) se produjo un brote que afectó a cien personas de edades comprendidas entre 6 y 83 años, que sufrieron la enfermedad en su forma aguda tras la ingesta de agua municipal contaminada por el parásito, y de los cuales hasta un 19% presentaron retinocoroiditis toxoplásmica.³⁰ En Santa Isabel do Ivaí en Brasil, después de un periodo de lluvias intensas, se pudo aislar al *T. gondii* en un reservorio de agua que abastecía la ciudad. De los 561

pacientes seguidos por más de dos años, el 13.2% tuvieron manifestaciones oculares: un 6.8% lesiones de retinitis típicas de toxoplasmosis y el resto de los pacientes (36/561) lesiones blanquecinas retinianas evanescentes, vasculitis, uveítis anterior y vitreítis.³¹

La infección puede producirse tras contacto directo con las heces de gatos contaminados mediante inhalación o ingestión accidental de éstas. Akstein et al.³² describieron un brote de toxoplasmosis en un establo de equitación, cuya forma de transmisión fue la inhalación de ooquistes de gatos infectados que vivían allí, y tras un seguimiento de 37 años durante un período de 4 años tras el brote, encontraron que la enfermedad ocular se desarrolló en un 3% de los pacientes.

En un estudio de Estados Unidos se evaluaron 148 pacientes con infección reciente de *T. gondii* y 413 controles. En un análisis multivariado, el riesgo elevado de infección de *T. gondii* se asoció con los siguientes factores: ingesta de cordero poco cocido (20%), exposición a 3 o más gatos (10%), ingesta de ternera cruda (7%), trabajadores que manipulan carne (5%) e ingesta de leche de cabra no pasteurizada (4%)³³. Otras formas de transmisión son por vía transplacentaria, cuando la infección de la madre se produce durante la gestación³⁴, inoculación de taquizoítos a través de una herida cutánea, secundaria a transfusiones³⁵ y trasplantes de órganos (donante afectado)³⁶ y las infecciones accidentales sufridas por personal de laboratorio.

4.5. Anatomía patológica

La toxoplasmosis ocular, habitualmente, cursa con un foco de retinitis, adyacente a una cicatriz coriorretiniana pigmentada inactiva, que se acompaña de inflamación vítrea moderada suprayacente. El foco de retinitis se caracteriza por una necrosis de la retina y de la coroides, con la consecuente destrucción de la arquitectura retiniana, y pueden observarse gránulos melanóticos dispersos derivados del epitelio pigmentario de la retina. Además pueden existir cambios inflamatorios crónicos inespecíficos próximos a la lesión, como infiltración linfocítica perivascular, edema, gliosis y degeneración neuronal. La respuesta inflamatoria que acompaña a la lesión activa es mononuclear en su naturaleza y está constituida por linfocitos, macrófagos y células epiteloides, con células plasmáticas que se acumulan en el borde de la lesión. Suelen presentarse quistes viables

o intactos del parásito, y en raras ocasiones, pueden detectarse taquizoítos en el espacio extracelular adyacentes al área de necrosis.³⁷

El examen histopatológico del segmento anterior revela un proceso granulomatoso inespecífico o no granulomatoso. Con frecuencia se observan grandes precipitados corneales en forma de “grasa de carnero” formados por una acumulación de histiocitos y células mononucleares adherentes al endotelio corneal, pudiéndose objetivar cambios similares en el iris, en la región trabecular y en el cristalino.

Los pacientes con toxoplasmosis atípica, histopatológicamente, presentan zonas locales de necrosis de la retina interna con un mínimo infiltrado de células inflamatorias y múltiples microorganismos del parásito viables y libres.

4.6. Clínica de la toxoplasmosis sistémica

La toxoplasmosis es una enfermedad con un amplio espectro de sintomatología clínica que engloba desde formas asintomáticas hasta cuadros de gran gravedad que pueden llegar a ser mortales. Dado que un 90% de los casos presentan infección asintomática o síntomas leves, la mayoría de los pacientes no son diagnosticados. Hay que destacar las diferencias de la enfermedad en personas inmunocompetentes y en diversos grupos de riesgo como son los casos congénitos y los afectados inmunocomprometidos.

4.6.1. Infección aguda adquirida

El período de incubación es de 10 a 14 días y puede manifestarse como un síndrome mononucleósico con linfadenitis cervical y occipital moderada y mal estado general. En ocasiones se presentan linfadenopatía supraclavicular e inguinal, fiebre moderada, dolor de garganta, cefalea y mialgias. También puede existir pérdida de apetito, náuseas, vómitos o dolor abdominal.

Es posible encontrar hepatoesplenomegalia, síntomas pulmonares o cardíacos y erupción cutánea. El cuadro generalmente se autolimita al cabo de 3- 4 semanas, pero hay cuadros crónicos con consecuencias importantes.^{16,38}

4.6.2. *Toxoplasmosis congénita*

El diagnóstico temprano es de vital importancia en mujeres embarazadas a causa del riesgo que representa para el feto. Se ha estimado que la prevalencia de toxoplasmosis congénita es de 1 por cada 10.000 nacidos vivos en Estados Unidos³⁹ y de 1 de cada 12.000 nacidos vivos en Gran Bretaña.⁴⁰ La infección crónica materna no está asociada a la enfermedad congénita. El daño es más importante cuando la infección se produce durante el primer trimestre del embarazo y podría conducir a un aborto espontáneo o a la muerte fetal. Afortunadamente, es más frecuente en los tres últimos meses de la gestación.

La enfermedad severa se presenta en aproximadamente el 10% de los casos infectados *in útero*, aunque la mayor parte de las infecciones asintomáticas en el momento del nacimiento redundarán en secuelas. La patología severa manifiesta se presenta como una infección generalizada con hepatoesplenomegalia, neumonía intersticial, miocarditis e ictericia. Las lesiones en el sistema nervioso central incluyen microencefalia, hidrocefalia, convulsiones, retardo psicomotor y coriorretinitis con ceguera. La tétada típica es rara y engloba hidrocefalia y microcefalia, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales bilaterales. El sistema ventricular es el más afectado en el neonato y la obstrucción inflamatoria puede causar hidrocefalia de los ventrículos tercero y lateral con necrosis y vasculitis, y el incremento en la presión intracerebral puede producir destrucción hipotalámica.⁴¹

4.6.3. *Toxoplasmosis en inmunocomprometidos*

La toxoplasmosis en pacientes inmunocomprometidos (SIDA, trasplantes, quimioterapia...) es una causa importante de muerte, ya sea por reactivación o infección aguda. Los principales órganos de diseminación son el sistema nervioso central, corazón, hígado y pulmones, donde la respuesta inmune es limitada, produciendo lesiones celulares extensas que pueden conducir a encefalitis, pericarditis, miocarditis, neumonía intersticial y Síndrome de Guillain-Barré.⁴²

4.7. Clasificación de la uveítis

Debido a la gran heterogeneidad de las uveítis se han propuesto múltiples clasificaciones que intentan sistematizar los diferentes aspectos de la uveítis. El Grupo Internacional para el Estudio de Uveítis (International Uveitis Study Group, IUSG)⁴³, desarrolló una serie de recomendaciones y una nomenclatura internacional común para este grupo de enfermedades que fueron publicadas en el 2005 basadas en diversos criterios incluyendo la localización anatómica, forma de inicio, duración, actividad, patrón, daño visual y respuesta al tratamiento. La clasificación anatómica, la más utilizada actualmente, se basa en la localización primaria del segmento ocular que se considera origen del proceso inflamatorio. Así, se distingue entre uveítis anterior, intermedia, posterior y panuveítis.

4.7.1. Uveítis anterior

Se define como aquella que afecta al iris y/o cuerpo ciliar e incluye iritis, ciclitis y/o iridociclitis. Suele ser una enfermedad aguda y autolimitada. Se puede subdividir en granulomatosa, cuando presenta características histológicas de reacción granulomatosa (histiocitos, células epiteloideas y células gigantes multinucleadas) y no granulomatosa (células pequeñas con predominio de linfocitos).

4.7.2. Uveítis intermedia

Se define como aquella inflamación intraocular que se localiza en la porción posterior del cuerpo ciliar (pars plana) dando lugar a una pars planitis y/o en la periferia extrema retiniana (en el espacio entre la hialoides anterior y posterior de la base del vítreo) originando vitreítis.

4.7.3. *Uveítis posterior*

Abarca una serie de entidades en las que la inflamación se localiza por detrás de la membrana hialoidea posterior. Pueden afectarse la coroides, la retina y la porción posterior del cuerpo vítreo e incluye tanto coroiditis, coriorretinitis, retinocoroiditis y vasculitis retiniana.

4.7.4. *Panuveítis*

Se incluye la inflamación global de las tres partes de la úvea.

4.8. Diagnóstico de la toxoplasmosis ocular

El diagnóstico de la toxoplasmosis se basa fundamentalmente en las características clínicas de la lesión, en forma de área de retinitis activa adyacente a una cicatriz coriorretiniana inactiva. Los resultados de las pruebas de laboratorio para la infección por toxoplasma son complementarios al diagnóstico clínico. Los métodos actuales de laboratorio se suelen usar para la confirmación de la toxoplasmosis en los pacientes con manifestaciones atípicas, y se incluyen: la determinación de anticuerpos Ig M, Ig G, Ig A o Ig E específicos para *T. gondii* en sangre periférica o fluidos intraoculares, o la detección directa del parásito mediante inmunofluorescencia, tinción Giemsa, análisis histológico, o técnicas de amplificación de ácido nucleico de *T. gondii*.⁴⁴

4.8.1. *Serología*

Las pruebas serológicas que se realizan más frecuentemente son el test de ELISA y la autofluorescencia indirecta para detectar anticuerpos específicos frente a *T. gondii*. Los criterios de la fase aguda de la infección incluyen la presencia de anticuerpos Ig M, mientras que la fase crónica se define por la elevación de anticuerpos Ig G sin positividad de las Ig M. La Ig M aparece en la

primera semana y dura varios meses en la enfermedad adquirida. La Ig G aparece en la primera semana con una elevación máxima a las 8 semanas y suelen persistir a lo largo de la vida aunque a concentraciones más bajas. Por tanto, la presencia de títulos de Ig G en un paciente puede indicar tanto infección antigua como reciente. La seropositividad a *T. gondii* es frecuente y, consecuentemente, no es útil para confirmar el diagnóstico de enfermedad activa, tan sólo indica exposición actual o previa al microorganismo; sin embargo su ausencia sí que nos permite descartar la enfermedad.⁴⁵

En la infección congénita la Ig M suele aparecer en los primeros meses después del nacimiento y su presencia en el recién nacido indica infección. Los anticuerpos Ig M son producidos por el feto en respuesta a la infección por *Toxoplasma*, por lo que son específicos para la infección fetal, ya que la Ig M materna no puede atravesar la barrera placentaria. De igual manera, los títulos de Ig A pueden ser útiles en el diagnóstico de la toxoplasmosis congénita en un feto o en un neonato, ya que la producción de Ig M suele ser escasa durante este período, y la presencia de anticuerpos Ig G puede deberse a la transferencia pasiva de anticuerpos maternos en el útero. Los anticuerpos Ig A desaparecen normalmente hacia el séptimo mes.⁴⁵

El diagnóstico serológico de toxoplasmosis en los pacientes inmunocomprometidos es difícil por la baja respuesta de anticuerpos, inclusive los anticuerpos Ig M pueden no detectarse y puede no haber incremento de anticuerpos Ig G.

4.8.2. Anticuerpos en fluidos intraoculares

Las Ig G parecen ser, también, la clase principal de inmunoglobulinas implicadas en la respuesta humoral intraocular contra el parásito, seguidas de las Ig A. En 1996 Desmonts⁴⁶ describió un método para determinar la relación entre los anticuerpos anti-*Toxoplasma* en fluidos intraoculares y el suero. El índice serológico de Goldmann-Witmer-Desmonts (GW) valora la producción intraocular de anticuerpos Ig G, al ser como hemos comentado los más frecuentemente implicados, comparando los valores con los anticuerpos en sangre periférica: así pues, el coeficiente establece una relación entre concentraciones de anticuerpos específicos (en humor acuoso o vítreo)/ Ig G total (acuoso o vítreo) respecto a las concentraciones de anticuerpo específico (sangre)/ Ig G total (sangre), cuantificados mediante la prueba ELISA o un radioinmunoensayo. En los pacientes

sin infección, el coeficiente es aproximadamente 1, pero varía desde 0,5 a 2,0 en el ojo sano en los pacientes con toxoplasmosis ocular unilateral. Un resultado mayor a 8 se considera diagnóstico de producción humoral local, por lo que es indicativo de toxoplasmosis ocular. La determinación de la producción local de anticuerpos en humor acuoso es equivalente a la del humor vítreo, por lo que la muestra de fluido intraocular obtenida habitualmente para la determinación del coeficiente GW es el humor acuoso.⁴⁷ Aun así, al requerir de una paracentesis de cámara anterior para extraer el humor acuoso, en muchos centros no se utiliza como prueba diagnóstica sistemática y por no tener la técnica a punto.

Debido a la elevada prevalencia de seroconversión, la positividad Ig G frente al *T. gondii*, tiene escaso valor diagnóstico, y el coeficiente GW en humor acuoso (teniendo en cuenta la patogenia de la enfermedad ocular) podría ser útil sobre todo en fases iniciales con menos de una semana de evolución. Los quistes retinianos formados tras la primoinfección contienen bradizoítos que se transforman en taquizoítos (forma patogénica del toxoplasma) y se liberan cuando se rompe el quiste (produciéndose, pues, una recidiva) como respuesta a estímulos no del todo definidos. Sin embargo, la liberación es muy lenta y los taquizoítos se hacen detectables en fases ya tardías, cuando los fenómenos inflamatorios son ya evidentes, por lo que la sensibilidad de la reacción en cadena de la polimerasa en esta fase es muy inferior a la del GW.⁴⁸

4.8.3. Reacción en cadena de la polimerasa en fluidos oculares

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite identificar *T. gondii*, tanto en fluidos oculares (humor acuoso o vítreo) como en el tejido retiniano en parafina. Puede detectar el ADN del *Toxoplasma* en la muestra, donde la diana es parte de un ADN ribosomal y el segmento de pares de bases se amplifica con el oligonucleótido sintético que actúa como cebador. El ADN se obtiene a partir de las muestras mediante una preparación adecuada y se amplifica en una reacción que contiene, entre otros, los cuatro trifosfatos desoxirribonucleótidos, los dos cebadores oligonucleótidos y la Taq polimerasa. Normalmente esta amplificación se lleva a cabo con un ciclo térmico automatizado. La escasa muestra de humor acuoso obtenida limita la sensibilidad de la PCR de *T. gondii* en humor acuoso, que se ha descrito del 18-46%.

Fardeau et al.⁴⁹ recomendaron la realización de PCR en el caso de pacientes inmunodeficientes con focos atípicos extensos frente al GW, ya que la capacidad para producir anticuerpos podría estar comprometida en dicho grupo. Sin embargo, la determinación de la producción local de anticuerpos sería útil en los pacientes inmunocompetentes con un área pequeña de retinitis.

Ongkosuwito et al.⁴⁵ demostraron que la producción intraocular de Ig G anti-*T. gondii* se observaba de forma más frecuente en los pacientes con recidivas, mientras que era más frecuente detectar ADN de *T. gondii* mediante PCR en los pacientes con toxoplasmosis ocular primaria.

Montoya et al.⁵⁰ determinaron *T. gondii* mediante PCR en humor vítreo de 7 pacientes con toxoplasmosis ocular, indicando el gran valor de esta prueba en humor vítreo, ya que fue positiva en todos los casos.

Bou et al.⁵¹ demostraron que la determinación de *T. gondii* mediante PCR en humor acuoso era equivalente a la de la sangre periférica, en los pacientes con reactivación ocular, por lo que la toxoplasmosis ocular no debe considerarse como un evento local.

4.9. Patogenia de la retinocoroiditis toxoplásmica

La infección por *Toxoplasma gondii* produce dos tipos de respuesta inmunitaria en el huésped: humoral y mediada por células, confiriendo la primera de ellas sólo una protección parcial, y siendo la última la respuesta principal contra la infección.

Las Ig M son originadas en la primera semana de la infección, desapareciendo en uno o dos meses, aunque en muchos casos pueden ser detectadas durante varios meses, e incluso años en algunos.⁴⁴ Asimismo, se producen elevados títulos de anticuerpos Ig G, que descienden progresivamente hasta llegar a un nivel estable hacia los dos años de la infección, y persisten a lo largo de la vida. Los anticuerpos Ig G reaccionan con una gran variedad de polipéptidos del parásito, con un extenso rango molecular, especialmente de 30 a 60 kDa, revelando, por tanto, un complejo patrón antigénico. Sin embargo, tanto las Ig M como las Ig A tan sólo son capaces de reconocer a unos pocos polipéptidos.

La mayor proteína de la superficie de *T. gondii* constituye el antígeno SAG1, que induce una respuesta poliisotípica de anticuerpos Ig G, Ig M, Ig A e Ig E. Estos anticuerpos contra SAG1 son capaces de inhibir la infección mediante el bloqueo de la unión del parásito con los receptores de las células del huésped.

El mecanismo principal para el control de la infección en individuos inmunocompetentes es la respuesta inmunitaria mediada por células. En una primera fase aguda, la respuesta produce células natural killer (NK) que se erigen como los elementos esenciales en los medios de defensa del huésped. Tras varios días, las células T específicas son desarrolladas, confiriendo además la protección a largo plazo contra el parásito. Las células T CD4⁺ parecen actuar de forma sinérgica con las CD8⁺, que son primordiales para la protección del huésped.⁵²

Las citoquinas y las quinasas adquieren un reconocido papel clave en la producción de la respuesta inmunológica. Las citoquinas son glicoproteínas producidas por las células del sistema inmunitario que actúan en los procesos de inmunorregulación y defensa del huésped. Ciertos estudios han determinado que las citoquinas de tipo 1 (TH1), tales como interferón- γ (IFN- γ), interleuquinas 2 y 12 (IL-2 y IL-12) y factor de necrosis tumoral (TNF- α), median una respuesta inmunitaria protectora contra la infección por *Toxoplasma gondii*.⁵³ El IFN- γ actúa de forma sinérgica con el TNF- α , estimulando la emisión de óxido nítrico (NO), que produce la inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial, disminuyendo, por tanto, la tasa de replicación, e induciendo la diferenciación de taquizoíto a bradizoíto.⁵³⁻⁵⁴ En definitiva, estas citoquinas de tipo I, son cruciales como protectoras de la inmunidad y la ausencia de cualquiera de estos mediadores proinflamatorios conlleva a un aumento en la severidad y extensión del daño tisular, como resultado de un crecimiento incontrolado de los taquizoítos. Por otro lado, las citoquinas de Tipo 2 (TH2), como la IL-10, IL-6 e IL-4, son necesarias para regular una respuesta TH1 que en caso de ser excesiva podría ser nociva para el huésped.⁵⁵ Las proteínas quinasas son enzimas involucradas en los mecanismos de transducción de señales de las células eucariotas. A nivel molecular, catalizan la transferencia de un grupo fosfato a residuos de serina, treonina o tirosina en las cadenas polipeptídicas. Dicha fosforilación de un residuo aminoacídico origina un cambio conformacional que induce una activación o una inhibición de la función de la proteína diana.

Las quinasas MAP (*Mitogen Activated Protein Kinase*) son quinasas que fosforilan residuos de serina y treonina. Actúan en cascada y activan proteínas fosfolipasas nucleares y citosólicas, siendo consideradas como componentes críticos de un control celular central que coordina las señales generadas por numerosos mediadores intra y extracelulares. Se ha observado la participación de las quinasas MAP en los mecanismos de transducción de señal de la infección parasitaria. El IFN- γ afecta directamente a la actividad de las quinasas MAP del parásito disminuyéndola, por lo que confiere una señal protectora frente a *T. gondii*.⁵⁶ Se ha demostrado que *T. gondii* posee también una fosfolipasa A2 (PLA2) específica cuya actividad se ve aumentada durante la infección.⁵⁷

Varios polimorfismos en genes de interleuquinas se han asociado tanto con el riesgo de desarrollar retinocoroiditis toxoplásmica tras la infección, como con el riesgo de enfermedad recurrente. Por ejemplo, los pacientes con polimorfismos genéticos relacionados con la baja producción de IL-10, así como determinados polimorfismos del IFN- γ , parecen más predispuestos a desarrollar enfermedad ocular tras la infección.⁵⁸ Por otra parte, los pacientes con genotipos relacionados con una alta producción de IL-1 α podrían estar más predispuestos a desarrollar formas recurrentes.⁵⁹ En referencia a la toxoplasmosis ocular, Nussenblatt⁶⁰ no encontró una mayor prevalencia de determinados tipos de HLA en pacientes con toxoplasmosis ocular respecto a los de la población general.

4.10. Clínica de la toxoplasmosis ocular

El diagnóstico de la retinocoroiditis toxoplásmica es fundamentalmente clínico, mediante oftalmoscopia, por el aspecto funduscópico de la lesión (foco de retinitis adyacente o no a cicatriz coriorretiniana), aunque puede apoyarse en una determinación serológica.

Los síntomas están presentes en el 90% de los pacientes con formas activas y pueden consultar por miodesopsias, escotoma o pérdida de visión, como en los pacientes con afectación foveal u opacidad de medio por vitreítis. El primer ataque de toxoplasmosis ocular normalmente ocurre en la segunda década de la vida, y en el 75% de los casos acontece entre los 10 y 35 años de edad. En la mayoría de las series se describe una alta prevalencia de lesiones recurrentes, que se han encontrado en edades superiores (42.9 años) a la de los pacientes con formas primarias (26.2 años).⁶¹

4.10.1. Formas clínicas de presentación

4.10.1.1. Formas primarias y recurrentes

La toxoplasmosis ocular suele presentarse como un foco de retinitis que afecta a las capas internas de la retina y se presenta como una lesión blanquecina, con edema retiniano circundante y con vitreítis moderada o severa suprayacente. La retina constituye el punto principal de infección, pero la coroides puede estar secundariamente afectada por la respuesta inflamatoria asociada. En cuanto a la morfología de la lesión activa, se clasificará como retinocoroiditis toxoplásmica primaria (focos necrotizantes únicos o múltiples sin cicatriz adyacente) o recurrente (retinitis focal adyacente a cicatriz coriorretiniana).² (**Figuras 1,2**)



Figura 1. Toxoplasmosis ocular primaria (foco de retinocoroiditis en ausencia de cicatrices).



Figura 2. Toxoplasmosis ocular recurrente (foco activo adyacente a cicatriz coriorretiniana).

4.10.1.2. Formas congénitas

La retinocoroiditis es la anomalía más frecuente encontrada en pacientes con infección congénita. La enfermedad es bilateral en el 65-85% de los casos y afecta a la mácula en el 58%.⁶² Esta predilección de la toxoplasmosis congénita por afectar el polo posterior podría estar relacionada con la anatomía de la arteria terminal de la circulación macular fetal o por la falta de maduración de los linfocitos T en el área macular.⁶³ **(Figura 3)**



Figura 3. Cicatriz coriorretiniana superior a la macula en un paciente con toxoplasmosis ocular congénita bilateral.

4.10.1.3. Formas externas

La toxoplasmosis retiniana puntata externa (PORT) se presenta como lesiones múltiples necróticas localizadas en las capas externas retinianas y el epitelio pigmentario retiniano, con recurrencias frecuentes y escasa afectación vítrea. La PORT debe diferenciarse de las lesiones que

aparecen en la epitelopatía placoide pigmentaria multifocal posterior aguda, coroiditis serpinginosa y de la neurorretinitis subaguda unilateral difusa.⁶⁴ (Figura 4)



Figura 4. Forma externa de toxoplasmosis con lesiones de coroiditis multifocal en el área macular.

4.10.1.4. Formas inflamatorias sin retinitis

Las reacciones inflamatorias intraoculares, sin foco necrotizante de retinocoroiditis, pueden ocurrir en pacientes con toxoplasmosis sistémica adquirida. Holland et al.⁶⁵ revisaron 10 pacientes con evidencia de infección reciente de *T. gondii* que presentaron células en humor vítreo o haze (10 pacientes), células en cámara anterior (7 pacientes), y vasculitis retiniana (7 pacientes). Cuatro de los 9 pacientes presentaron focos de retinitis o cicatrices retinocoroideas durante el seguimiento. Los autores concluyeron que la vasculitis retiniana y las reacciones inflamatorias asociadas pueden ser las únicas manifestaciones oftalmológicas durante los estadios iniciales de la infección recientemente adquirida de *T. gondii*. La aparición tardía de focos de retinitis o de cicatrices retinocoroideas toxoplásmicas sugieren que la inflamación inicial aislada podría estar causada por la presencia de parásitos en el tejido retiniano. Webb et al.⁶⁶ reportaron la presencia de uveítis anterior y reacciones inflamatorias en el vítreo en animales inmunizados contra *T. gondii*, pero que no desarrollaron retinocoroiditis necrotizante tras inyecciones intraoculares de taquizoítos vivos o muertos. Newman et al.⁶⁷ reportaron que tras la inoculación intraocular de taquizoítos muertos en

animales con cicatrices retinocoroideas producían reacciones inflamatorias intraoculares sin necrosis retiniana acompañante.

4.10.2. Patología adyacente

La afectación del *nervio óptico* por toxoplasma no es frecuente. Los pacientes pueden presentar desde una papilitis aislada, a un edema de papila asociado a un foco activo retiniano, o a un cuadro de neurorretinitis con desprendimiento seroso peripapilar y macular con posterior formación de la estrella macular (**Figura 5**). En el diagnóstico diferencial de papilitis por *T. gondii* debe incluirse la neuritis óptica, neuropatía isquémica anterior, sarcoidosis, tumores de la cabeza del nervio óptico y otras causas de retinitis que pueden afectar la papila como *Candida*, citomegalovirus, virus herpes simple y virus varicela-zóster.⁶⁸ La neurorretinitis se ha descrito también en algunos pacientes con toxoplasmosis, los cuales consultan por una pérdida significativa de la agudeza visual, que en la mayoría de los casos se recupera tras tratamiento antiparasitario, pudiendo persistir defectos en el campo visual.⁶⁹⁻⁷⁰ La presencia de inflamación vítrea severa, cicatrices retinocoroideas o las recurrencias ayudan a diferenciarlo de otras formas de neurorretinitis más comunes, como la enfermedad por arañazo de gato.



Figura 5. Neurorretinitis secundaria a toxoplasmosis ocular con exudados lipídicos en la mácula.

Si las lesiones agudas se localizan cerca de un vaso retiniano principal, puede ocasionarse *una oclusión de rama arterial o venosa de la retina*.⁷¹ La arteritis de Kyrieleis hace referencia a la acumulación de exudados periarteriales y puede producirse adyacente o no al foco de retinitis **(Figura 6)**.

Otras formas de enfermedad vascular retiniana asociada a toxoplasmosis descritas son la vasculitis en escarcha (o frosted branch angiitis) **(Figura 7)** y las manchas de Roth. La vasculitis en escarcha fue descrita en Japón como una uveítis aguda bilateral con envainamiento severo de los vasos retinianos, aunque también puede ser unilateral.⁷² La mayoría de los casos son idiopáticos, pero algunos se han asociado a enfermedades autoinmunes, leucemia, linfoma, citomegalovirus y títulos elevados de anticuerpos del virus Ebstein-Barr y de estreptolisina.⁷³⁻⁷⁴ Ysasaga et al.⁷⁵ publicaron el primer caso de vasculitis en escarcha asociado a coriorretinitis toxoplásmica que se resolvió tras tratamiento con esteroides y antiparasitarios. Aunque lo más frecuente es encontrar periarteritis relacionada con la toxoplasmosis, la presencia de envainamiento difuso de arterias y venas con exudación submacular también puede ocurrir en estos pacientes. Se han descrito casos de vasculitis en escarcha toxoplásmica, en presencia o no de cicatrices o de focos de retinitis, pudiendo presentarse por tanto en formas aisladas o recurrentes.⁷⁶ Hayashi et al.⁷⁷ reportaron la presencia de manchas de Roth, hemorragias retinianas de centro blanquecino dispersas y múltiples, en pacientes con toxoplasmosis.

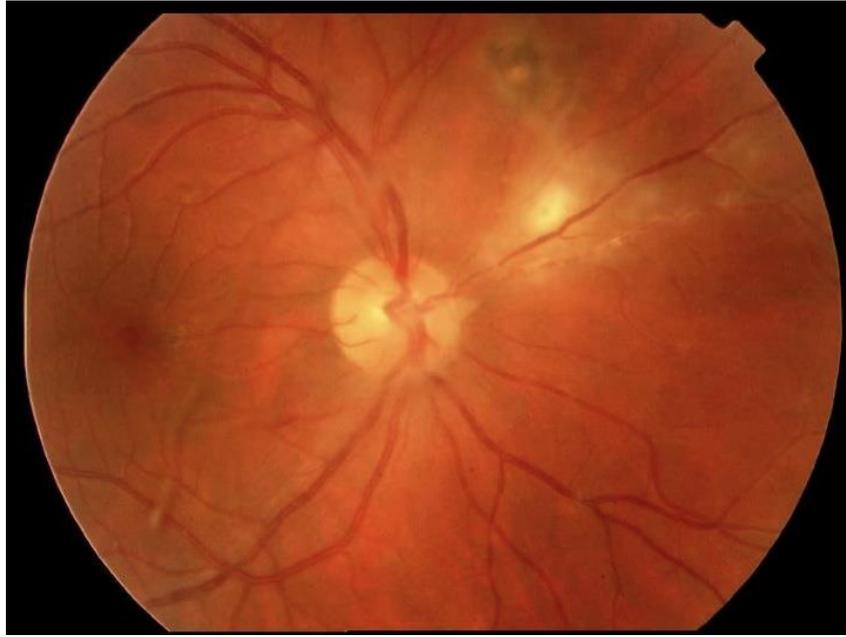


Figura 6. Arteritis retiniana en la vecindad de un foco activo de retinocoroiditis toxoplásmica.

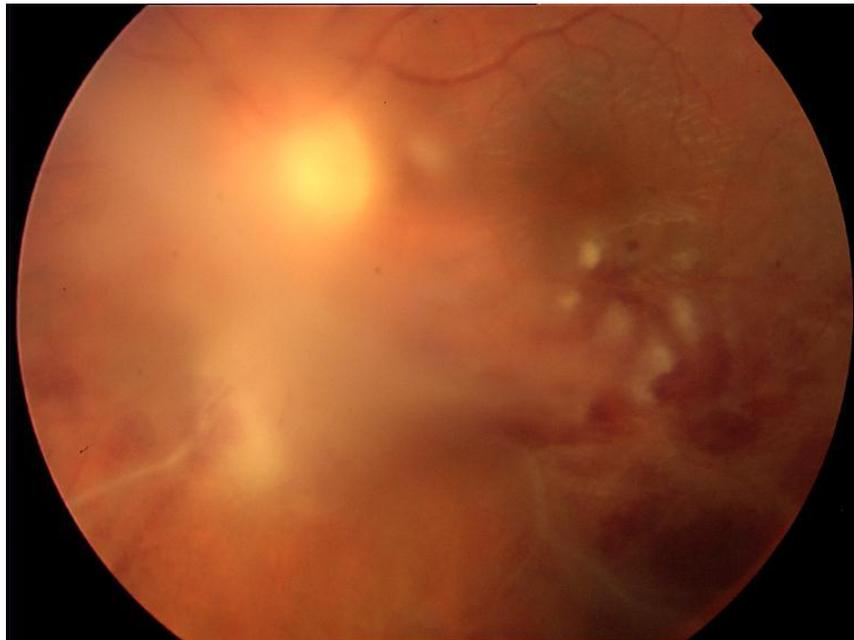


Figura 7. Vasculitis retiniana hemorrágica con foco activo de toxoplasmosis y celularidad del vítreo.

El daño estructural que precede a la pérdida de visión es debido tanto a la acción directa del parásito como, sobre todo, a la respuesta inflamatoria subsecuente. Varios estudios en animales ⁶⁶ han demostrado que la necrosis retiniana asociada a las lesiones primarias o recurrentes de toxoplasmosis se atribuyen a la proliferación de los taquizoítos, mientras que la respuesta de hipersensibilidad a los antígenos del *T. gondii* es responsable de la reacción inflamatoria.

O'Connor et al. ⁷⁸ mostraron que las reacciones de hipersensibilidad originaban muchos de los signos comunes de la toxoplasmosis ocular, como la perivasculitis, iridociclitis y papilitis, y de otras complicaciones menos comunes como el edema macular. Los autores concluyeron que la inflamación aislada no es responsable de la retinocoroiditis necrotizante que caracteriza la enfermedad, pero que la inmunidad celular, que tiene un papel importante al limitar la proliferación de los parásitos, podría a la vez contribuir de forma indirecta a la pérdida de visión. Por todo ello, existe y persiste controversia sobre la contribución de la proliferación del parásito y de la inflamación en la destrucción y el daño tisular, y por tanto en el pronóstico visual. Bosch-Driessen et al. ⁶¹, por ejemplo, demostraron que la mayoría de complicaciones secundarias a toxoplasmosis ocular se relacionaron con la inflamación intraocular asociada al brote.

Los signos inflamatorios asociados a la toxoplasmosis ocular pueden ser de magnitud variable e involucrar distintas partes del ojo produciendo vasculitis, vitreítis y uveítis anterior (**Figura 8**). La inflamación del vítreo suele ser más intensa en la proximidad del foco activo de retinocoroiditis, no obstante, si la inflamación retiniana no se extiende a través de la membrana limitante interna pueden no existir células en la cavidad vítrea. La toxoplasmosis ocular es una de las pocas formas de uveítis que puede cursar con hipertensión ocular durante la fase de inflamatoria (19-33%). ⁷⁹⁻⁸⁰

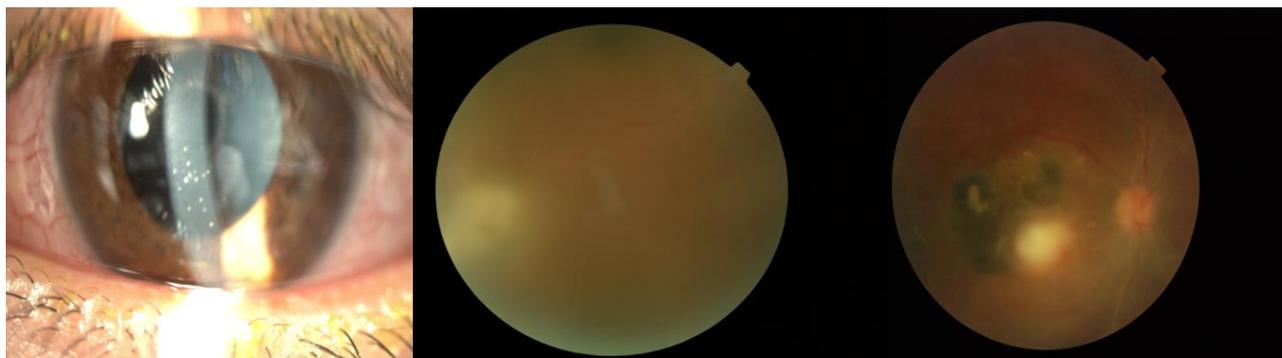


Figura 8: En el segmento anterior se aprecia uveítis anterior granulomatosa en un paciente con toxoplasmosis ocular. En la retinografía del centro se observa vitreítis intensa con foco de retinocoroiditis toxoplásmica (clásicamente imagen descrita como “faro en la niebla”) y la imagen de la derecha muestra un foco activo adyacente a cicatrices coriorretinianas acompañado de vasculitis retiniana.

Dodds et al.⁸⁰ realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico de 210 ojos con toxoplasmosis ocular activa e identificaron la relación entre los signos inflamatorios y otros factores de la enfermedad y del huésped. Asimismo, en cuanto a las consideraciones epidemiológicas del estudio, se evidenció que la inflamación intraocular fue más severa entre los pacientes de Brasil que en los europeos y norteamericanos.

4.10.3. Formas de presentación atípica

Las formas atípicas de la enfermedad son difíciles de diagnosticar y suelen afectar a pacientes ancianos e inmunodeprimidos, y requieren de un alto índice de sospecha. Se incluyen en este grupo los pacientes con áreas extensas de necrosis, neurorretinitis y otras formas de neuropatía óptica, retinitis puntata externa, vasculitis retiniana, el desprendimiento de retina, la escleritis, las reacciones inflamatorias intraoculares sin foco necrotizante de retinocoroiditis, las oclusiones vasculares retinianas y la retinopatía pigmentaria unilateral que simula retinitis pigmentosa.⁸¹

La retinocoroiditis toxoplásmica puede manifestarse con focos de retinitis activa sin cicatriz adyacente y vitreítis severa, pudiendo simular clínicamente una retinitis viral, infección fúngica o bacteriana, o linfoma intraocular (**Figura 9**).



Figura 9. Lesión necrotizante extensa en el área macular sin cicatrices coriorretinianas.

En un estudio de 16 pacientes con retinitis necrotizante que simulaba un síndrome de necrosis retiniana aguda, se identificó en la mayoría de los casos toxoplasmosis (62.5%) mediante PCR y/o GW de humor acuoso. En 3 casos se practicó vitrectomía pars plana para llegar al diagnóstico. El resto de pacientes presentaron retinitis sifilítica (12.5%), endoftalmitis por *Aspergillus* (12.5%), enfermedad de Behçet (6.2%) y linfoma intraocular (6.2%).⁸² (**Figura 10**)

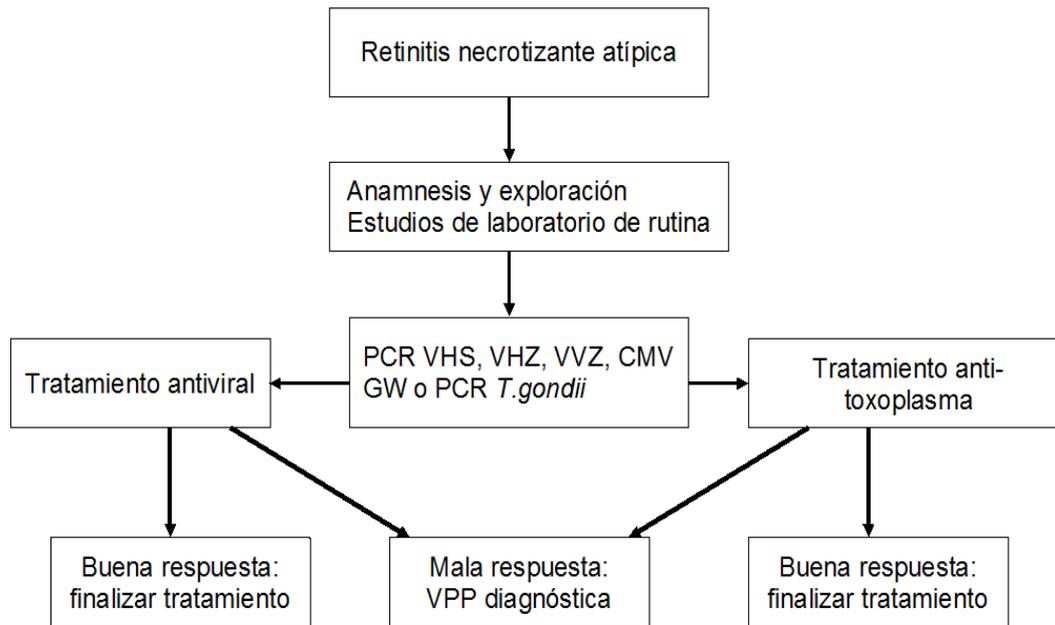


Figura 10. Actitud diagnóstico-terapéutica ante un paciente con retinitis necrotizante atípica.

Las formas atípicas de toxoplasmosis ocular, en casos de duda diagnóstica, podrían beneficiarse de las técnicas de biología molecular para la detección del material genético del parásito en muestras oculares. No obstante, estas pruebas no suelen de usarse de rutina, ya que se trata de técnicas invasivas y, además, la escasa muestra de fluidos intraoculares obtenida limita la sensibilidad de la prueba.

En algunos de estos pacientes, ante la persistencia de la duda diagnóstica, puede estar indicada la práctica de técnicas incluso más invasivas, como la vitrectomía diagnóstica con análisis citológico y PCR del *T. gondii* de humor vítreo, o biopsia vítrea o coriorretiniana.⁸³ **(Figura 11)**

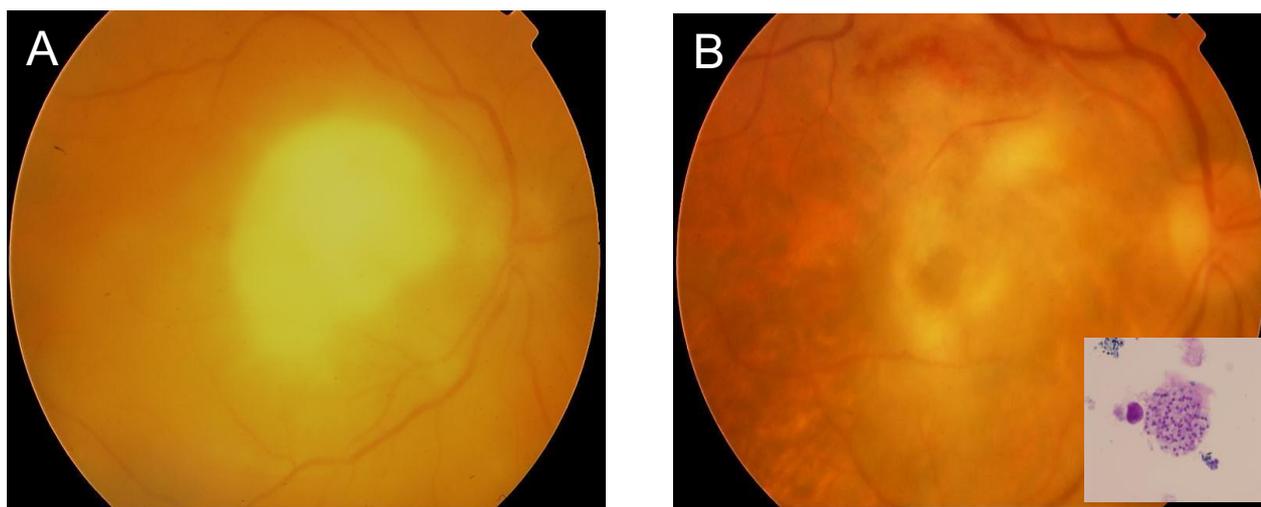


Figura 11. Lesión necrotizante en área macular (A). Aspecto de fondo de ojo posterior a tratamiento específico antitoxoplásmico. Se evidenciaron quistes de *T. gondii* mediante aspirado subretiniano en vitrectomía diagnóstica (B).

La toxoplasmosis ocular se considera una entidad rara en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, estos pacientes presentan formas más agresivas de uveítis, probablemente por la disminución en la inmunidad celular inherente en ellos. Las alteraciones en la inmunidad del huésped tanto en mecanismos innatos como adaptativos podrían incrementar la prevalencia y severidad de la infección, ya que estos cambios afectan a linfocitos, células NK, macrófagos, y por tanto a la producción de citoquinas, las cuales se han visto implicadas en las defensas del huésped contra *T. gondii*.

Labalette et al.⁸⁴ describieron una cohorte de 27 pacientes consecutivos mayores a 50 años que fueron diagnosticados de toxoplasmosis ocular durante un periodo de 8 años. Sólo 12 pacientes (44%) presentaron formas típicas de retinocoroiditis. Hasta 15 pacientes (56%) presentaron formas atípicas, con lesiones extensas, de tamaño mayor a 3 diámetros de disco, y la mayoría, además, desarrollaron complicaciones, incluyendo membrana epirretiniana, edema macular quístico crónico y opacidad vítrea persistente, y un peor pronóstico visual. Dodds et al.⁸⁰ también observaron que los pacientes con edades mayores o iguales a 60 años presentaban con más frecuencia lesiones mayores de un diámetro de disco (77%), comparado con pacientes más jóvenes (42%). Johnson et al.⁸⁵ describieron toxoplasmosis ocular en 7 pacientes, de edades comprendidas entre los 69 y 82 años,

con retinocoroiditis fulminante, que inicialmente fue diagnosticada de necrosis retiniana aguda en 4 de los casos. El tamaño de las lesiones activas y la duración prolongada de la enfermedad descrita en este subgrupo de pacientes podría deberse a la replicación prolongada del parásito, posiblemente por la alteración en la función inmunológica subyacente.

Los pacientes inmunodeprimidos como aquellos con enfermedad de Hodgkin, tumores hematológicos, trastornos colágeno-vasculares, trasplante de órganos o pacientes con sida, pueden también desarrollar retinocoroiditis toxoplásmica, aunque suelen ser formas diferentes a las descritas en los sujetos inmunocompetentes. Las lesiones de retinocoroiditis suelen ser de gran tamaño, y se ha descrito que hasta una tercera parte de las lesiones superan los cinco diámetros de disco en estos pacientes. Además entre un 18-38% de los pacientes presentan afectación bilateral. Habitualmente se desarrolla una reacción inflamatoria vítrea sobre la zona de retinocoroiditis activa, aunque el grado de la reacción suele ser inferior al observado en personas inmunocompetentes.⁸⁶

El diagnóstico puede presentar una mayor dificultad, ya que la mayoría de los pacientes presentan formas atípicas, con focos de retinitis múltiples, que simulan un síndrome de necrosis retiniana aguda, retinitis herpética necrotizante o retinitis sifilítica. La infección de adquisición reciente o la diseminación de la infección desde una localización extraocular constituyen las causas más probables de esta entidad en sujetos con sida. La infrecuente observación de cicatrices retinocoroideas previas (4-6% de los casos) y la detección de títulos de Ig M específica en el 6-12% de los pacientes respaldan estas conclusiones.⁸⁷ El diagnóstico debe realizarse sin demora, puesto que el comportamiento de la toxoplasmosis es más agresivo en estos pacientes, y el trastorno puede progresar, en ausencia de tratamiento, con afectación cerebral, a diferencia del proceso de resolución espontánea descrito en sujetos inmunocompetentes. La asociación con toxoplasmosis cerebral o diseminada constituye una causa destacada de morbimortalidad en estos pacientes. Los estudios de neuroimagen (como la resonancia magnética cerebral) están justificados en pacientes inmunodeprimidos, como los infectados por VIH con toxoplasmosis ocular activa, con el fin de descartar la afectación del sistema nervioso central, porque se han descrito lesiones toxoplásmicas intracraneales en el 30% de estos pacientes con retinocoroiditis toxoplásmica.⁸⁸

4.11.Exploraciones complementarias de diagnóstico

4.11.1.Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica permite analizar con detalle las alteraciones morfológicas de todo el espesor de la retina, y en la retinocoroiditis toxoplásmica se ha demostrado su capacidad de detectar alteraciones estructurales no perceptibles por funduscopia convencional, como algunas formas de edema macular o tracción vitreomacular, alteraciones íntimamente relacionadas con la pérdida visual.

La OCT del área macular permite analizar el tipo de edema macular, pudiendo diferenciar entre un patrón difuso, cistoide, desprendimiento seroso o mixto. Además, proporciona la capacidad para valorar el estado de la interfase vitreomacular, detectando el síndrome de tracción vitreomacular o la formación de membranas epirretinianas.

Los focos de retinocoroiditis activos se presentan en la OCT como áreas hiperreflectivas de la capa interna de la retina que corresponden a la zona de retinitis, junto con áreas hiporreflectivas de la coroides subyacente.⁸⁹ (**Figura 12**)

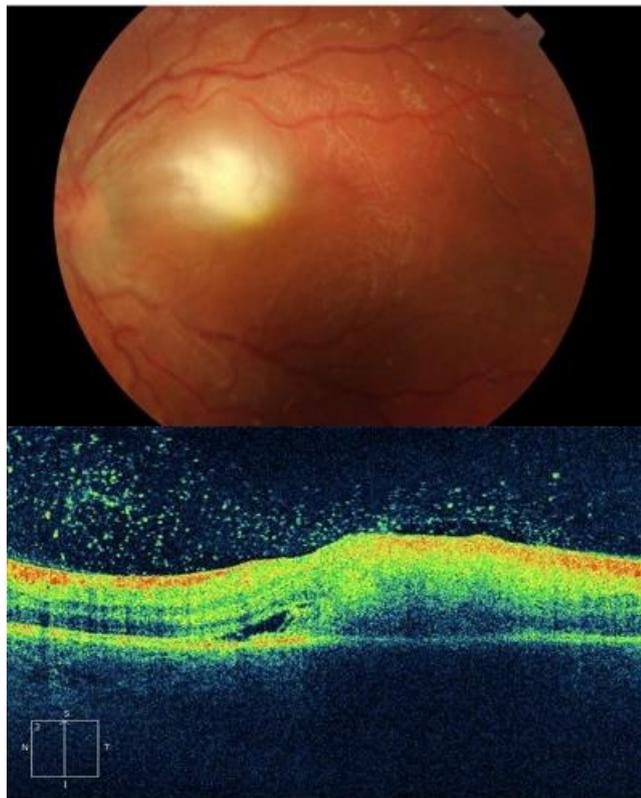


Figura 12. Lesión activa de retinocoroiditis toxoplásmica (imagen superior). Aspecto de la OCT a nivel de la lesión que muestra edema retiniano (imagen inferior).

La OCT permite valorar la reacción de la hialoides posterior en relación a la lesión, estando habitualmente engrosada y pudiendo permanecer adherida, parcialmente desprendida en el área de la lesión, o completamente desprendida y hallándose, por tanto, un desprendimiento de vítreo posterior. La prevalencia de desprendimiento de vítreo posterior es baja en edades menores a 40 años, sin embargo, la inflamación intraocular es un factor predisponente. Diniz et al.⁹⁰ reportaron desprendimiento de la hialoides posterior mediante OCT en 9 de los 10 pacientes jóvenes con retinocoroiditis toxoplásmica. También pueden observarse unas imágenes hiperreflectivas en forma de cuerpos esféricos, localizados en la interfase vitreoretiniana. Las cicatrices coriorretinianas muestran adelgazamiento retiniano, hiperreflectividad y engrosamiento del epitelio pigmentario de la retina, y atrofia foveal en la OCT.⁹¹ **(Figura 13)**

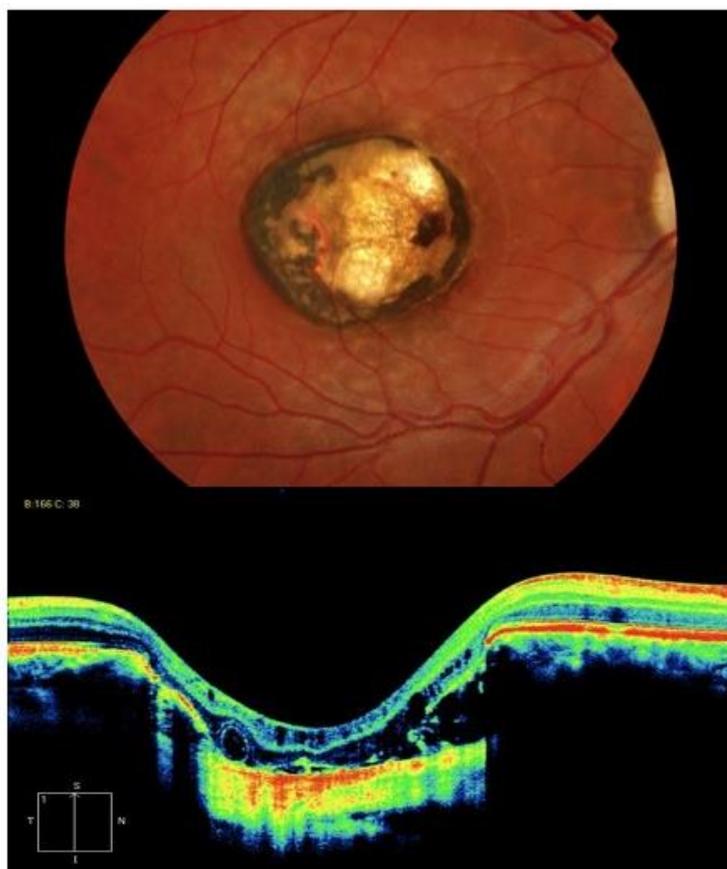


Figura 13. Lesión cicatricial de toxoplasmosis congénita (imagen superior). Aspecto de la OCT a nivel de la lesión que muestra atrofia completa de la retina neurosensorial (imagen inferior).

La OCT de las lesiones de retinitis puntata externas activas muestra hiperreflectividad y engrosamiento del epitelio pigmentario de la retina y la coriocapilar, y en ocasiones, con extensión a la retina neurosensorial.⁹² **(Figura 14)**

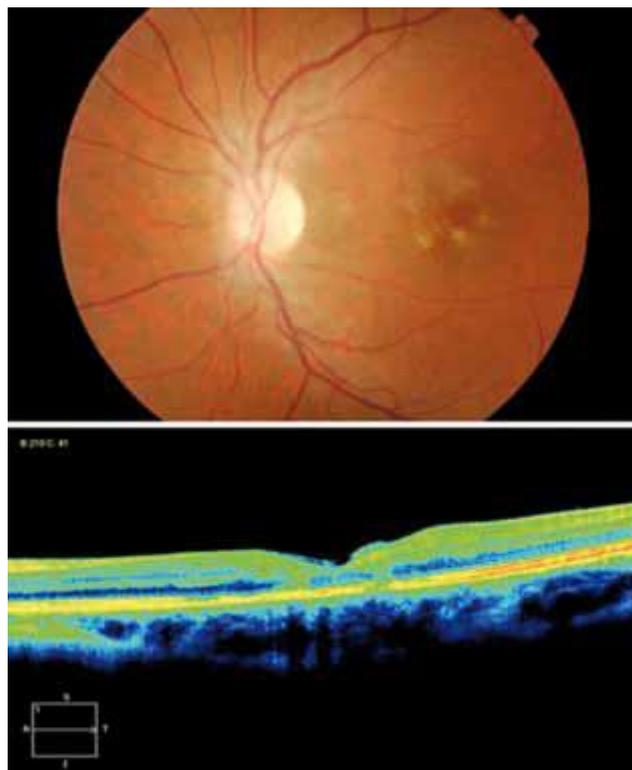


Figura 14. Lesiones externas de toxoplasmosis (imagen superior). Aspecto de la OCT a nivel de las lesiones (imagen inferior).

La OCT permite también detectar complicaciones como la membrana neovascular coroidea secundaria a retinocoroiditis toxoplásmica, que suele presentarse con hiperreflectividad de las capas retinianas externas con fluido subretiniano acompañante.⁹³

4.11.2. Angiografía fluoresceínica o verde de indocianina

La angiografía fluoresceínica es una prueba invasiva, cuya realización puede ser necesaria en casos seleccionados por la información adicional que aporta (**Figura 15**). Por ejemplo, en ocasiones algunos pacientes con retinocoroiditis toxoplásmica activa pueden presentar vasculitis retiniana, inflamación de la papila óptica, o membrana neovascular activa asociada al foco coriorretiniano.

Asimismo, existen lesiones satélites o zonas de actividad que pueden no ser visibles por funduscopia convencional. Todos estos procesos y complicaciones pueden ponerse de manifiesto mediante la realización de esta prueba. Por otro lado, la angiografía con verde de indocianina permite valorar la extensión de la afectación coroidea y la evolución de las lesiones.

Atmaca et al.⁹⁴ describieron los hallazgos angiográficos de 21 pacientes con toxoplasmosis ocular. Doce ojos (46%) con toxoplasmosis ocular activa y 14 ojos (54%) con formas inactivas fueron incluidos en el estudio, en el que se realizó angiografía fluoresceínica y verde de indocianina en todos los casos. La angiografía con verde de indocianina mostró hipofluorescencia tanto de las lesiones retinocoroideas activas como inactivas, durante todas las fases del angiograma. En un 92% de los pacientes con lesiones activas (y sólo un 14% de las formas inactivas) se objetivaron múltiples puntos satélites hipofluorescentes. Además, la angiografía con verde de indocianina en el ojo contralateral de dos pacientes con retinocoroiditis toxoplásmica activa unilateral, mostró unas placas hiperfluorescentes no visibles mediante oftalmoscopia ni angiografía fluoresceínica, lo que sugería inflamación o infección coroidea subclínica. Por otro lado, la angiografía fluoresceínica mostró hipofluorescencia precoz e hiperfluorescencia tardía de todas las lesiones activas, y solo un 33% presentaron hiperfluorescencia del nervio óptico, un 33% leakage vascular y 8% neurorretinitis. La angiografía fluoresceínica de los ojos con toxoplasmosis ocular inactiva mostró áreas de hipofluorescencia correspondiente con las cicatrices pigmentadas, o de hiperfluorescencia en las áreas atróficas. Los autores concluyeron que la angiografía fluoresceínica y con verde de indocianina son pruebas complementarias útiles para evaluar la actividad inflamatoria y las complicaciones en los pacientes con toxoplasmosis ocular, ya que la inflamación es más extensa de lo que se llega a visualizar mediante oftalmoscopia. Una excelente herramienta para valorar el estado de la periferia es la retinografía y angiografía de campo amplio con Optomap® (Optos PLC, Dunfermline, UK) (**Figura 16**)



Figura 15. Retinografía y angiografía de un paciente con toxoplasmosis ocular activa primaria.

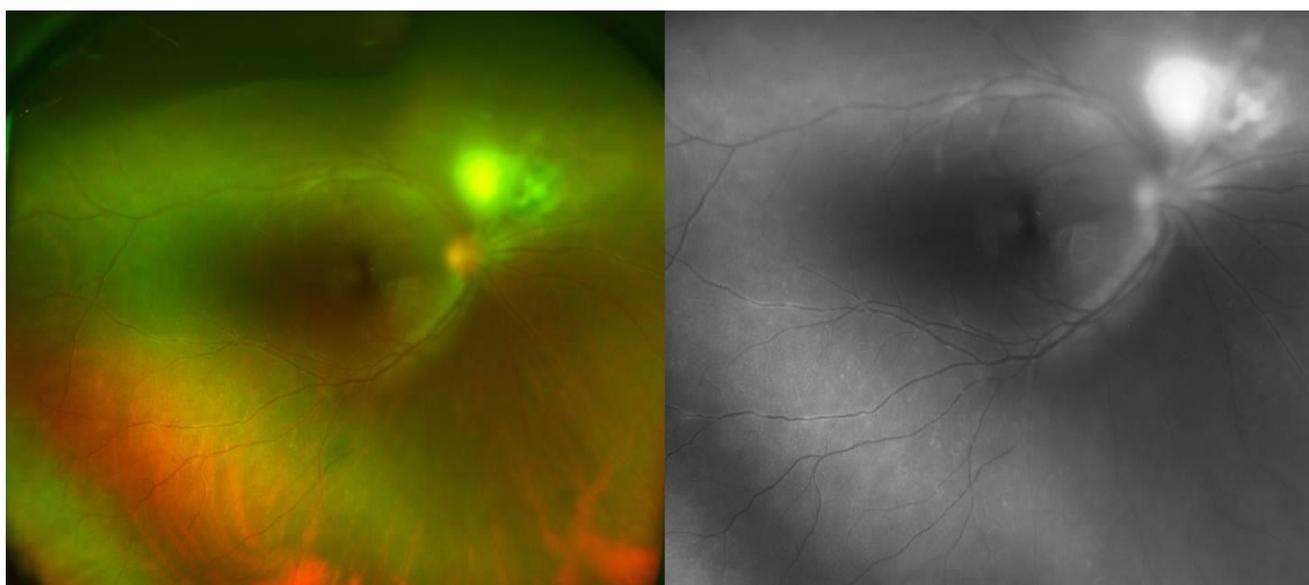


Figura 16. Retinografía de campo amplio con sistema Optomap® en paciente con foco activo de toxoplasmosis superior a la papila adyacente a cicatriz coriorretiniana y vasculitis activa (imagen izquierda). Retinografía red-free light del mismo paciente (imagen derecha).

4.12. Diagnóstico diferencial

La toxoplasmosis en el recién nacido debe diferenciarse de:
-TORCH: rubeola, citomegalovirus y herpes simple -Sífilis -Tuberculosis -SIDA -Coloboma, persistencia del vítreo primario y retinoblastoma
La toxoplasmosis en el adulto debe diferenciarse de:
-Retinitis vírica (CMV, VHZ, VHS) -Coroiditis serpinginosa -Retinitis necrotizante fúngica -Toxocariasis, sarcoidosis, sífilis, tuberculosis y endoftalmitis

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis ocular.⁹⁵

4.13. Complicaciones oculares estructurales de la toxoplasmosis

A pesar del tratamiento médico, las complicaciones no son excepcionales y, en algunos casos, requieren tratamiento quirúrgico para preservar la visión. Entre las complicaciones oculares se incluyen la formación de cataratas (producida por la propia inflamación o por el tratamiento con esteroides) o el glaucoma secundario (el cual está en relación directa con la inflamación intraocular, y en casos graves, puede aparecer por seclusión pupilar y cierre angular). En un estudio de 173 pacientes, las cataratas ocurrieron en el 11.6% de los pacientes con toxoplasmosis congénita ocular.⁹⁶ Además, los pacientes pueden presentar edema macular quístico o desprendimiento de retina seroso. Dodds et al.⁸⁰ describieron desprendimiento retiniano seroso tan solo en 4 de los 210 ojos con toxoplasmosis ocular activa.

La neovascularización coroidea puede producirse adyacente a las cicatrices por toxoplasmosis o asociada a un brote activo, siendo probablemente secundarias a una disrupción de la membrana de Bruch en el área de coriorretinitis necrotizante (**Figura 17**). Se han descrito varios tratamientos con terapia fotodinámica,⁹⁷ anti-VEGF incluyendo bevacizumab y ranibizumab,⁹⁸⁻⁹⁹ y la cirugía submacular¹⁰⁰ con buenos resultados. Las membranas coroideas pueden simular cuadros de retinocoroiditis toxoplásmica activa y viceversa, en el contexto de un cuadro clínico compatible (cicatrices coriorretinianas sugestivas e inflamación escasa o ausente). Cordero-Coma et al.¹⁰¹ publicaron 4 casos de pacientes con deterioro de agudeza visual y lesiones retinocoroideas compatibles con toxoplasmosis ocular, que tras un exhaustivo estudio oftalmológico, serológico e inmunológico del humor acuoso, pudieron alcanzar un correcto diagnóstico de retinocoroiditis toxoplásmica activa o membrana secundaria coroidea secundaria, permitiendo así una adecuada toma de decisión terapéutica.



Figura 17. Membrana neovascular coroidea secundaria a cicatriz de toxoplasmosis.

Otras lesiones vasculares retinianas descritas son la oclusión de una rama de arteria o vena de la retina en su paso a través de un área de retinitis activa, o la periflebitis o periarteritis durante las fases agudas de la retinocoroiditis que pueden conllevar a vasculitis oclusiva, y posterior isquemia retiniana con neovascularización secundaria.¹⁰²⁻¹⁰³

La vitreítis intensa puede dar lugar a la formación de membranas epirretinianas y tracción vitreoretiniana adyacentes al área de retinocoroiditis. **(Figura 18)**

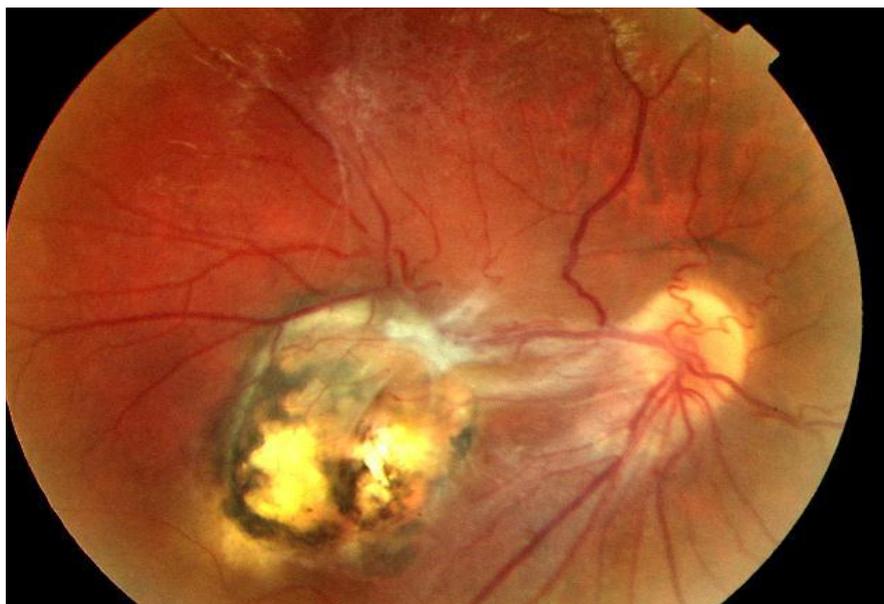


Figura 18. Formación de membrana epirretiniana secundaria a toxoplasmosis ocular.

Los pacientes con toxoplasmosis con inflamación intraocular severa también pueden presentar tracciones secundarias que pueden ser responsables de roturas retinianas, desprendimiento de retina y síndrome de tracción vitreomacular.

Las complicaciones oculares reportadas por Mets et al.²⁶ en niños con toxoplasmosis congénita incluyen el estrabismo (33%), nistagmus (27%), atrofia óptica (20%), microcornea (19%), microftalmia (13%), catarata (10%), desprendimiento de retina (10%) y ptisis bulbi (4%).

4.14. Pronóstico visual

Se ha reportado que hasta un 41% los pacientes afectados de toxoplasmosis presentarán deterioro de la agudeza visual, y un 94% presentarán defectos del campo visual irreversibles.¹⁰⁴

Bosch-Driessen et al.⁶¹ describieron una serie de 154 pacientes, de los cuales un 24% presentaron ceguera legal. Los factores de riesgo de pérdida de visión incluyeron la infección congénita, la toxoplasmosis ocular durante la fase aguda de la infección sistémica, la localización macular, las lesiones retinianas extensas y la administración de corticosteroides sin el uso coadyuvante de fármacos antiparasitarios. Por otro lado, en una cohorte de 70 pacientes colombianos, la tasa de ceguera legal alcanzó el 38%.¹⁰⁵

Friedmann y Know¹⁰⁶ encontraron que un 41% de los pacientes presentaban visiones inferiores a 0,1. Esta pérdida de visión fue independiente del número de episodios que precedieron a la retinitis activa, pero se relacionó con la duración del episodio activo.

London et al.¹⁰⁷ en un estudio de 233 pacientes con toxoplasmosis ocular, determinaron como principales factores predictores de la pérdida de visión en los pacientes con lesiones activas, la presencia y severidad de inflamación intraocular y la afectación macular. No obstante, en los pacientes con lesiones inactivas los principales contribuidores de pérdida de visión fueron la formación de cicatrices maculares y la ambliopía.

El curso natural de la toxoplasmosis ocular y el pronóstico visual probablemente se deba a la frecuencia de las recurrencias, localización de las lesiones, y rapidez de instauración del tratamiento antiparasitario y antiinflamatorio.

4.15. Recurrencias

Se ha demostrado que las recurrencias suelen aparecer en forma de clusters o racimos, y producirse, por tanto, en periodos próximos a un episodio activo, con una incidencia acumulada durante el primer, segundo y tercer año tras un brote activo del 32%, 53% y 64%, respectivamente.² Además, en un estudio de 5 años de seguimiento recurrieron un 79% de 76 casos, con una media entre dos recurrencias de 3 años, y un rango de 2 meses a 25 años.⁶¹

Asimismo, aunque el riesgo de recurrencias disminuye con el tiempo, siempre existe riesgo de reactivación, y pueden producirse tras muchos años de latencia, siendo más frecuentes entre los pacientes jóvenes o tratados previamente con esteroides sin antibioterapia específica. Holland et al.⁸⁰ sugirieron que el riesgo relativo de recurrencia disminuye un 72% por cada década tras un episodio activo de retinocoroiditis toxoplásmica. También señalaron que el riesgo de recurrencia era menor si el primer brote ocurría en edades tardías, estimando una disminución del 15% por cada década de edad en el momento del primer episodio. Esto es, que un individuo de 20 años en el momento del primer brote tendría un 15% más de riesgo de padecer una recurrencia de la infección que un individuo cuya primoinfección se produjera a los 30 años de edad.

Bosch-Driessen et al.⁶¹ reportaron un riesgo acumulado de recurrencias durante el primer año del 29%. La recurrencia puede ocurrir en el ojo contralateral, aunque se ha descrito tan solo en el 15% de los casos. La tasa de recurrencias en la toxoplasmosis ocular congénita y postnatal es similar según los diversos estudios publicados.¹⁰⁸

En una serie publicada de 76 recién nacidos con toxoplasmosis ocular congénita, un 13% de los que fueron tratados durante 1 año presentaron reactivación, mientras que hasta un 44% de los que no fueron tratados presentaron reactivación ocular.²⁶ Los picos de incidencia de reactivación en una serie de Estados Unidos,¹⁰⁹ ocurrieron a los 6-7 años y en la adolescencia (10-15 años).

Cada reactivación supone un nuevo episodio inflamatorio-infeccioso que se traduce en daño estructural. Se desconoce si las recurrencias se producen por diseminación del parásito que podría quedar acantonado en forma de quistes en las cicatrices coriorretinianas o, menos probablemente, ser secundarias a reinfecciones del huésped.

Algunos autores han propuesto diversos factores que podrían contribuir a la reactivación, como un traumatismo ocular, cambios hormonales y alteraciones en los mecanismos celulares y humorales, ya que se han descrito el embarazo y la cirugía de catarata como posibles situaciones favorecedoras de la toxoplasmosis ocular recurrente.¹¹⁰

Un estudio¹¹⁰ determinó el riesgo de reactivación de la toxoplasmosis ocular tras cirugía, comparando 14 pacientes con toxoplasmosis ocular intervenidos de cirugía de catarata con 45 controles (pacientes con toxoplasmosis ocular sin catarata). Los ojos operados presentaron un incremento de la tasa de recurrencias del 30% durante los 4 meses del postoperatorio comparado con los pacientes controles. Los pacientes de ambos grupos no mostraron, en cambio, diferencias estadísticamente significativas en la tasa de reactivaciones oculares antes de la cirugía ocular. Por todo ello, los autores recomiendan la indicación de tratamiento profiláctico con fármacos antiparasitarios previa y posteriormente a la cirugía de cataratas.

No obstante, la severidad de los brotes oculares y la tasa de recurrencias no son iguales en todos los pacientes, por lo que posiblemente dependan tanto de factores propios del huésped, como del parásito, así como de factores ambientales.

4.16. Tratamiento de toxoplasmosis

4.16.1. Tratamiento médico

La toxoplasmosis sistémica adquirida en un huésped inmunocompetente es una enfermedad benigna que remite de forma espontánea, por lo que en general no es necesario instaurar ningún tratamiento.¹¹¹ En cambio, en los huéspedes inmunocomprometidos o en los casos de toxoplasmosis congénita la enfermedad puede ser potencialmente mortal y grave si no se administra tratamiento médico. En la toxoplasmosis ocular las indicaciones de tratamiento se realizan en base a la naturaleza y la localización de las lesiones activas, y el estado inmune del paciente. Las lesiones pequeñas y periféricas suelen curar de forma espontánea, mientras que las lesiones en polo posterior grandes o con afectación macular o del nervio óptico pueden causar una pérdida visual significativa si no se tratan. Asimismo, el tratamiento de la toxoplasmosis ocular está indicado en casi todos los pacientes inmunodeprimidos (sujetos con sida, trastornos neoplásicos e inmunomodulación iatrógena), sujetos con toxoplasmosis congénita y embarazadas con enfermedad adquirida ocular.¹¹²

(Tabla 2)

INTRODUCCIÓN

Indicaciones absolutas de tratamiento de la toxoplasmosis ocular:
-Foco de retinitis macular
-Afectación del nervio óptico
-Inflamación intraocular moderada o severa
-Pacientes de edad avanzada
-Embarazadas
-Inmunodeprimidos
-Toxoplasmosis congénita

Tabla 2. Indicaciones absolutas de tratamiento de la toxoplasmosis ocular.

Los objetivos del tratamiento se dirigen a eliminar rápidamente el parásito y a reducir el proceso inflamatorio para limitar el daño retiniano, además de prevenir futuras recidivas y evitar la diseminación del microorganismo. Los fármacos antiparasitarios utilizados actualmente pueden eliminar los taquizoítos libres, pero ninguno de ellos es capaz de erradicar los quistes tisulares.

(Tabla 3)

PIRIMETAMINA	50 mg/12 h 1º día, 25-50 mg/día (4-8 semanas)
ÁCIDO FOLÍNICO	5-15 mg 3 veces por semana (4-8 semanas)
SULFADIACINA	2-4g 1º día, 500mg-1g/6h (4-8 semanas)
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL	160/800mg cada 12 h (4-6 semanas)
CLINDAMICINA	300 mg/6h (4-6 semanas)
ATOVAQUONE	750 mg/6h (4-6 semanas)
AZITROMICINA	250 mg/día o 500 mg/48h (4-6 semanas)
ESPIRAMICINA	500 mg/6h (3 semanas)
CLARITROMICINA	500 mg/12h (4 semanas)

Tabla 3. Fármacos más comúnmente utilizados en toxoplasmosis ocular.

Actualmente no se ha llegado a ningún consenso sobre cuál es el mejor tratamiento antibiótico inicial, aunque el fármaco más utilizado es la combinación de sulfametoxazol-trimetoprim (Septrin-forte®) durante 6 semanas. Se ha demostrado que el sulfametoxazol-trimetoprim es equivalente al tratamiento triple de la toxoplasmosis ocular (pirimetamina, sulfadiacina y ácido folínico), y se tolera mejor.¹¹³ Opremcak et al.¹¹⁴ en una serie de 16 pacientes describieron que la combinación sulfametoxazol-trimetoprim parecía constituir una alternativa segura y efectiva al tratamiento clásico, ya que todos los pacientes experimentaron una resolución de la retinocoroiditis y mejoría de la visión.

Habitualmente, en los neonatos con toxoplasmosis congénita, la administración de pirimetamina y sulfadiacina durante un año constituye el tratamiento farmacológico de elección, siempre en colaboración con un especialista de enfermedades infecciosas. En un estudio de 76 recién nacidos con toxoplasmosis ocular congénita, las lesiones retinocoroideas (54% maculares y 41% bilaterales) se inactivaron durante los primeros 10-14 días tras el tratamiento con pirimetamina y sulfadiacina, que fue prolongado durante 1 año.²⁶

El efecto adverso más grave de la pirimetamina es la supresión reversible de la médula ósea, que es dosis dependiente, pudiendo ocasionar anemia, leucopenia o trombocitopenia. El ácido folínico protege frente a la disminución de las plaquetas y los leucocitos que induce la pirimetamina. Otro efecto común menos frecuente de la pirimetamina es la intolerancia gastrointestinal. Además, al ser teratogénica, está absolutamente contraindicada en mujeres embarazadas. El efecto adverso más común de la sulfadiazina es la erupción cutánea, y el más grave la cristalización renal.

También pueden considerarse como fármacos alternativos la clindamicina, azitromicina y claritromicina. La **clindamicina** inicialmente se pensó que podría erradicar los quistes tisulares y disminuir las recurrencias, hecho, pero, que no pudo ser demostrado en humanos. Suele asociarse al tratamiento triple clásico o bien al trimetoprim y sulfametoxazol, y utilizarse en pacientes alérgicos a las sulfonamidas. El efecto adverso más grave de la clindamicina es la colitis pseudomembranosa. De 108 pacientes con toxoplasmosis ocular tratados con uno de los tres regímenes de tratamiento (pirimetamina y sulfadiazina, clindamicina o sulfametoxazol-trimetoprim). Holland et al.¹¹⁵ observaron, al comparar los resultados con los de los pacientes con lesiones periféricas que no habían sido tratados, que sólo la combinación de pirimetamina y sulfadiazina mostraba un efecto beneficioso. Sin embargo ninguna de estas pautas terapéuticas a corto plazo se asociaba a una

reducción de la tasa de recidivas. El uso de la clindamicina intravítrea (1mg/0,1ml) puede considerarse en casos de recurrencias en mujeres embarazadas o en pacientes con intolerancia al tratamiento sistémico.¹¹⁶

La **azitromicina** suele asociarse a la pirimetamina con buenos resultados, y puede ser una alternativa apropiada, especialmente, en los pacientes con alergia a sulfadiazina. En un ensayo clínico randomizado de 46 pacientes con toxoplasmosis ocular activa, se dividió aleatoriamente a los pacientes en dos grupos: un primer grupo que recibió tratamiento con 250 mg de azitromicina y 50 mg/día de pirimetamina, y un segundo que fue tratado con 50 mg/día de pirimetamina y 1 g de sulfadiazina cuatro veces al día. Ambos grupos mostraron un grado similar de mejoría de la agudeza visual y de inflamación del vítreo, pero la combinación de azitromicina y pirimetamina tuvo casi un 50% menos de efectos secundarios cuando se comparó con los de la sulfadiazina y pirimetamina.¹¹⁷

La **espiramicina** puede utilizarse en pacientes con toxoplasmosis adquirida durante el embarazo, de forma segura y sin riesgos indebidos de teratogenicidad, siendo este abordaje muy útil para reducir la tasa de transmisión del taquizoíto al feto. El tratamiento pretende evitar la infección del feto y limitar los daños cuando haya resultado infectado, así como limitar las secuelas oftalmológicas en la madre.

La **atovaquone** se utiliza frecuentemente en casos de encefalitis toxoplásmica, especialmente en los pacientes con sida, y no disminuye las recurrencias de la enfermedad ocular.¹¹⁸

Se puede utilizar **prednisona** a dosis bajas de 0,5-1 mg/kg al día durante 3-6 semanas para reducir la inflamación intraocular, o en casos de afectación macular o del nervio óptico. Los esteroides deben iniciarse a las 48 horas tras instaurar el tratamiento antibiótico y deben finalizarse antes de retirar los antibióticos. Como la retinitis parece deberse a una proliferación activa del parásito, la monoterapia con esteroides puede inhibir la respuesta inflamatoria, lo que conllevaría a una mayor proliferación de taquizoítos y a producir, por tanto, un mayor daño tisular, por lo que no deben utilizarse sin un tratamiento antibiótico simultáneo. Bosch-Driessen et al.⁶¹ reportaron una serie de 154 pacientes con toxoplasmosis ocular que fueron tratados sólo con corticoides orales y se asoció con peores resultados visuales.

En los pacientes inmunodeprimidos suele administrarse un tratamiento basado en diversas combinaciones de pirimetamina, sulfadiacina y clindamicina. Es preciso utilizar los corticoides de forma cautelosa en estos pacientes, siempre acompañados de una cobertura antimicrobiana adecuada debido al riesgo de inmunodepresión adicional de esta población. Al seleccionar el tratamiento, debe tenerse presente la posibilidad de toxoplasmosis cerebral o diseminada concomitante, junto con los efectos mielotóxicos de pirimetamina y sulfadiacina. Los pacientes con una inmunodepresión importante que no mejoren con el tratamiento precisarán de un tratamiento de mantenimiento continuado.

En aquellos casos que se asocie inflamación en cámara anterior, se deben añadir esteroides o ciclopentolato tópicos, y en casos de hipertensión ocular se debe añadir tratamiento hipotensor tópico.

En un estudio de Silveira et al.¹¹⁹ de 124 pacientes con toxoplasmosis ocular en Brasil, la profilaxis secundaria de sulfametoxazol-trimetoprim cada 3 días durante 20 meses fue capaz de reducir las recidivas de un 23,6% en el grupo placebo a un 6,6% en los pacientes tratados, diferencia que fue estadísticamente significativa, y demostrando, por tanto, que es posible la prevención farmacológica de la enfermedad recurrente. Por ello, pues, la administración profiláctica de sulfametoxazol-trimetoprim podría ser de utilidad en los pacientes con recidivas frecuentes.

No existen estudios prospectivos randomizados multicéntricos que demuestren cual es el fármaco antiparasitario de elección, los beneficios del tratamiento esteroideo, y la eficacia en el uso de fármacos profilácticos en los pacientes con toxoplasmosis ocular, y el tiempo de administración de éstos.

4.16.2. Tratamiento quirúrgico

Entre las complicaciones que requieren cirugía vitreoretiniana destacan el desprendimiento de retina regmatógeno y traccional, hemorragia vítrea, membrana epirretiniana y opacidad vítrea persistente.

En un estudio de 150 pacientes consecutivos diagnosticados de toxoplasmosis ocular se halló una frecuencia de desprendimiento de retina del 6%, y del 5% de desgarros retinianos.¹²⁰ La inflamación severa del vítreo de los pacientes con toxoplasmosis ocular podría conllevar a una licuefacción vítrea y causar desprendimiento de retina traccional y regmatógeno, siendo ésta una complicación frecuente, sobre todo si se presentan simultáneamente otros factores de riesgo como degeneraciones retinianas miópicas.

En un estudio retrospectivo realizado en nuestro centro de 15 pacientes con complicaciones oculares tras retinocoroiditis toxoplásmica, se incluyeron 8 ojos con desprendimiento de retina, 2 ojos con membrana epirretiniana (**Figura 19**), 1 ojo con neovascularización coroidea, 1 ojo con hemorragia vítrea secundaria a tumor vasoproliferativo retiniano y 1 ojo con hemorragia premacular secundaria a vasculitis hemorrágica (**Figura 20**). A todos los ojos se les practicó una vitrectomía pars plana 20G. Un 73,3% de los pacientes mejoraron 2 o más líneas de visión y como complicaciones secundarias a la cirugía destacaron un caso con desprendimiento de retina localizado, un caso con glaucoma y dos casos con formación de catarata.¹²¹

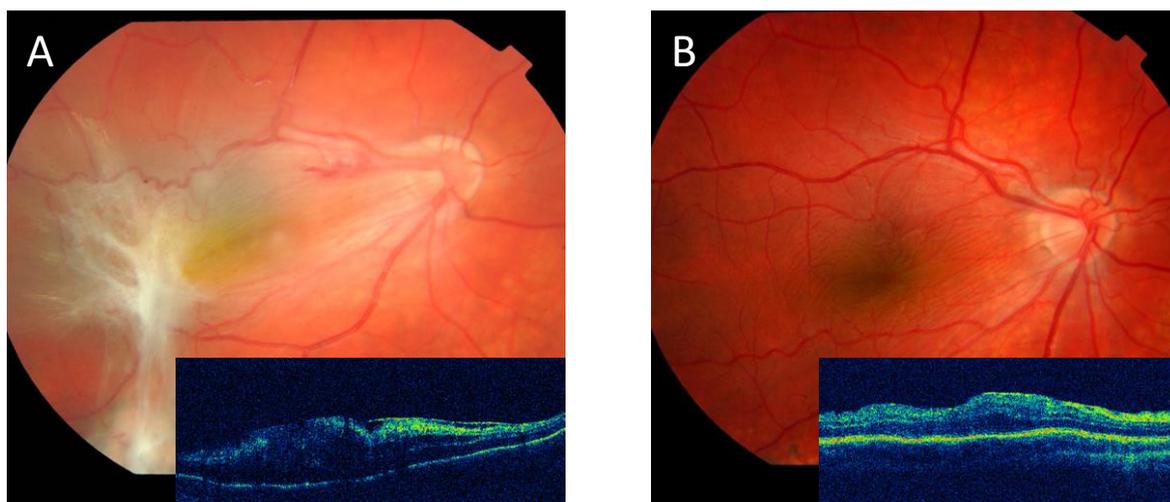


Figura 19. Membrana epirretiniana secundaria a cicatriz toxoplásmica con OCT previo a cirugía de vitrectomía (A). Aspecto postquirúrgico después de vitrectomía y extracción de la membrana (B).



Figura 20. Hemorragia subhialoidea secundaria a neovasos retinianos en un paciente con vasculitis isquemizante toxoplásmica (A). Cicatriz coriorretiniana inactiva inferior a la papila y resolución de la hemorragia tras cirugía vitreorretiniana (B).

Un estudio de 12 ojos con opacidad vítrea persistente secundaria a toxoplasmosis ocular demostró una mejoría de la agudeza visual en todos los casos tras vitrectomía pars plana con 25G.¹²² En los 12 ojos se realizó además extracción de la hialoides posterior, en 4 ojos extracción de membrana epirretiniana y en 3 ojos facoemulsificación con implante de lente intraocular. En 8 ojos se inyectó gas o aire como taponador, para minimizar el riesgo de hipotonía postoperatoria. Como complicaciones en el postoperatorio (tras 1 año de seguimiento) destacaron la formación de catarata en 6 ojos, el desprendimiento de coroides en 1 ojo y la reactivación de la toxoplasmosis ocular a los 2 meses de la cirugía en 1 ojo.

La cirugía submacular puede ser una opción de tratamiento de las membranas neovasculares asociadas a toxoplasmosis ocular, aunque esta técnica, al igual que la terapia fotodinámica, ha sido desplazada con la aparición de las inyecciones intravítreas de anti-VEGF.¹⁰⁰

En definitiva, la vitrectomía pars plana es un tratamiento efectivo, y con un buen perfil de seguridad, para el manejo de las complicaciones vitreorretinianas secundarias a toxoplasmosis ocular.

4.17. Prevención

Varias medidas preventivas son aconsejadas para evitar la infección por *T. gondii*, sobre todo en aquellos grupos de riesgo como inmunodeprimidos o mujeres gestantes seronegativas.¹²³ Por ejemplo, la cocción adecuada de carne a 67 grados C de temperatura o la congelación de ésta a -12 grados C durante más de 3 días, puede ser una medida eficaz para la destrucción de los quistes tisulares. Asimismo, un correcto lavado de frutas y verduras con abundante agua puede prevenir la transmisión. La mejoría del estado de las granjas y de la red de suministro de agua potable puede disminuir el riesgo de epidemias. Hay que tener especial cuidado en la manipulación de carne cruda, de los gatos y de tierra, por lo que se aconseja lavarse las manos o usar guantes. Las mujeres embarazadas seronegativas para los anticuerpos del *T. gondii* deben evitar cualquier contacto con gatos y evitar la ingesta de carne cruda o poco cocinada (cerdo, pollo, cordero y ternera) que pudiese estar contaminada de quistes tisulares de *T. gondii*, y agua o leche no filtrada, con cloración inadecuada, contaminada por ooquistes de *T. gondii*.

5.MATERIAL Y MÉTODOS

5.MATERIAL Y MÉTODOS

5.1.Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo observacional de una serie de 113 pacientes afectados de toxoplasmosis ocular activa visitados en el servicio de Oftalmología del Hospital Clínic de Barcelona desde enero del 2005 a junio del 2012. Se recogieron muestras de sangre periférica para el análisis de citoquinas y la determinación del parásito a los pacientes que dieron su consentimiento desde noviembre del 2010 a junio del 2012.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona. Se aplicaron los principios éticos de la investigación en seres humanos que se recogen en la declaración de Helsinki, actualizada en la asamblea general de Seúl (Octubre 2008). Además se respetó la confidencialidad y secreto de la información de carácter personal siguiendo la ley de protección de datos 15/1999 (BOE 1999, nº 298). Cada paciente y sus familiares fueron informados detalladamente de los objetivos y propósitos del estudio y se obtuvo el consentimiento informado para su participación.

5.2.Criterios de inclusión

Se incluyeron sólo aquellos pacientes inmunocompetentes con diagnóstico clínico de toxoplasmosis ocular activa uni o bilateral, y con un seguimiento de 12 meses, que aceptaron participar en el estudio.

5.3.Criterios de exclusión

Se excluyeron a los pacientes en los que no se disponía de datos suficientes sobre su enfermedad o eran inclasificables. Para el análisis de las variables de la exploración oftalmológica, se excluyeron a aquellos pacientes sometidos a cirugía ocular por una indicación diferente a las complicaciones de la retinocoroiditis toxoplásmica, y aquellos que presentaron otras enfermedades oculares graves durante el periodo estudiado.

5.4. Criterios de evaluación clínica

El diagnóstico clínico de toxoplasmosis ocular típica se basó en los criterios de Holland et al.,³ definidos por la presencia de una lesión retiniana focal de aspecto blanco-cremoso acompañada ocasionalmente de una o varias cicatrices retinocoroideas hiperpigmentadas en el mismo ojo. Las formas atípicas incluyeron áreas extensas de necrosis, neurorretinitis o retinitis puntata externa, y fueron confirmadas con estudios analíticos (determinación de los títulos de anticuerpos Ig M y/o Ig G contra *T. gondii*), moleculares (PCR de humor acuoso o vítreo) o histológicos (biopsia vítrea o coriorretiniana) según el caso.

En cuanto a la morfología de la lesión activa, se clasificaron como retinocoroiditis toxoplásmica primaria (focos necrotizantes únicos o múltiples sin cicatriz adyacente) o recurrente (retinitis focal adyacente a cicatriz coriorretiniana).

Las características clínicas de las lesiones coriorretinianas no permiten distinguir de forma fiable entre las infecciones congénitas y adquiridas postnatalmente, por lo que no es posible demostrar si la infección de un paciente es adquirida si no se tiene o bien evidencia de seroconversión, o bien demostración serológica de infección aguda (Ig M+, Ig G-) y posterior positivización de los anticuerpos Ig G. Consecuentemente, la única manera de determinar de manera concluyente el origen congénito o adquirido de la infección por toxoplasma son los test prenatales, bien sean pruebas inmunológicas como las determinaciones de Ig G e Ig A, o bien por biología molecular a través de PCR del gen B1 en líquido amniótico. Por ello, al no poder disponer de estos análisis prenatales ni de serologías secuenciales, no se clasificaron a las lesiones en formas congénitas o adquiridas.¹²⁴⁻¹²⁵

Los criterios de la fase aguda de la infección incluyeron la presencia de anticuerpos Ig M (índice superior a 1,20 de determinación de presencia de anticuerpos mediante inmunoanálisis), mientras que la fase crónica se definió por la elevación de anticuerpos Ig G (mayor de 14,2 μ U/ml) sin positividad de las Ig M.

5.5. Parámetros analíticos y de evaluación clínica

Se revisaron los datos de 113 pacientes con toxoplasmosis ocular y se recogieron básicamente en la fase activa las siguientes características. Todos estos datos fueron debidamente recogidos y posteriormente introducidos en una base de datos especialmente diseñada para el estudio.

- edad en el momento del diagnóstico
- género
- país de origen
- antecedentes oftalmológicos y sistémicos de interés
- tratamientos relevantes, ojo afecto
- bilateralidad

Exploraciones e intervención:

- agudeza visual (AV) mejor corregida inicial mediante optotipos Snellen
- presión intraocular (PIO) medida con tonometría de aplanación de Goldmann
- examen con lámpara de hendidura y oftalmoscopia. Se anotaron las características de la uveítis asociada a toxoplasmosis ocular tras biomicroscopía y funduscopia incluyendo: el tipo de lesión de retinocoroiditis toxoplásmica (primaria o recurrente, típica o atípica). En cuanto a su localización, se dividieron las lesiones en maculares, posteriores (las localizadas entre el área extramacular y el ecuador) y periféricas. Se recogieron la presencia o ausencia de signos inflamatorios asociados (uveítis anterior, vitreítis, vasculitis)
- retinografías con el retinógrafo Topcon-50DX (Topcon Co., Tokio, Japón) de todos los pacientes para confirmar las características del brote
- se analizaron las imágenes de las tomografías de coherencia óptica (OCT) realizadas en el área macular, utilizando el programa macular cube 512 x 128 mediante tecnología Spectral Domain, Cirrus TM HD-OCT (Carl Zeiss, Meditec, California, EEUU). La tecnología de OCT espectral permite obtener imágenes tridimensionales de la retina mediante interferometría laser, siendo analizados los 27.000 puntos de escaneo por segundo mediante

una transformación Fourier, permitiendo así obtener una imagen tridimensional de alta definición. El programa macular cube 512 x 128 realiza un barrido de 128 líneas horizontales paralelas de 512 A-scans en un área de 6x6 mm. Se anotaron el grosor foveal central en micras y las características morfológicas de todos los pacientes (presencia de membrana epirretiniana, síndrome de tracción vitreomacular, edema macular quístico, difuso o desprendimiento de retina seroso, neovascularización coroidea y atrofia foveal).

Las características de la uveítis y la valoración de la actividad de la enfermedad fueron analizadas según los criterios del *Standardization of the Uveitis Nomenclature Working Group* (SUN).¹²⁶

Todos los pacientes con brote activo de toxoplasmosis ocular fueron tratados, según el protocolo de nuestro servicio, con fármacos antiparasitarios sulfametoxazol-trimetoprim (Septrin forte® oral, 800/160 mg/12h durante 4-6 semanas), añadiéndose corticoides orales en dosis de 0.5-1 mg/kg/día a las 48 horas de haber iniciado el tratamiento antibiótico en aquellos pacientes que presentaron lesiones maculares activas, afectación de nervio óptico e inflamación intraocular moderada o severa. En aquellos casos que se asociaba inflamación en cámara anterior, se añadieron acetato de prednisolona y ciclopentolato tópicos. En los que presentaron hipertensión ocular se añadió tratamiento hipotensor tópico (maleato de timolol cada 12 horas).

Se anotaron las complicaciones oculares secundarias a la uveítis desarrolladas durante la evolución:

- edema macular
- desprendimiento de retina
- membrana epirretiniana
- opacidad vítrea persistente
- neovascularización coroidea
- hemovítreo
- desgarro retiniano
- síndrome de tracción vitreomacular
- catarata
- neovascularización retiniana o papilar

Se registraron los casos que requirieron cirugía vitreoretiniana.

Finalmente, se anotaron los valores de Ig M e Ig G de *T. gondii* de todos los pacientes en el momento del diagnóstico.

5.6.Exploración oftalmológica

Se realizó una anamnesis y examen oftalmológico completo a los 113 pacientes con toxoplasmosis ocular activa, registrando los datos al momento del diagnóstico y a los 12 meses de seguimiento, y se obtuvo sangre periférica sólo en los que dieron el consentimiento informado para ello. En la visita a los 12 meses del diagnóstico se anotó la agudeza visual mejor corregida final con optotipos de Snellen, presión intraocular con tonometría de aplanación de Goldmann, biomicroscopía del polo anterior mediante examen con lámpara de hendidura, funduscopya mediante oftalmoscopia indirecta, retinografías mediante Topcon-50DX (Topcon co., Tokio, Japón) y tomografía de coherencia óptica mediante Cirrus TM HD-OCT (Carl Zeiss, Meditec, California, EEUU).

Se consideraron los límites de agudeza visual recomendados por el grupo de trabajo para la estandarización de la nomenclatura de las uveítis (SUN Working Group): agudeza visual \leq a 0,5 y \leq a 0,1. También se valoraron la mejora o el empeoramiento de 2 líneas de visión.¹²⁶

Se consideró hipertensión ocular aquellos casos con presión intraocular mayor a 21 mmHg.

5.7.Recogida de datos analíticos

Se obtuvo 3 muestras de sangre periférica de 5 ml cada una de los pacientes con toxoplasmosis en fase activa y/o inactiva, tras obtención del consentimiento informado, en la consulta de enfermería del ICOF: muestra 1 (con EDTA), muestra 2 (sin anticoagulante), muestra 3 (con EDTA).

Las muestras 1 y 3 fueron enviadas inmediatamente a las Unidades de Parasitología y Biología Molecular del Servicio de Microbiología y Parasitología Clínica del Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB, Hospital Clínico de Barcelona) donde las muestras se conservaron en alícuotas a -80°C. Los estudios de PCR se realizaron a partir de la muestra 1. Las alícuotas de la muestra 3 se

conservaron a -80°C como reserva.

La muestra 2 se envió inmediatamente al Laboratorio de Inmunología ocular del ICOF, donde se centrifugó a 1.600g y -4°C y se obtuvieron alícuotas de suero que fueron congeladas a -80°C hasta el análisis de citoquinas plasmáticas mediante plataforma Luminex.

5.8.Determinación de *T. gondii* en sangre periférica

En el Laboratorio de Parasitología (Muestra 1):

Se obtuvo de forma prospectiva sangre periférica para determinación de citoquinas de 51 pacientes inmunocompetentes con toxoplasmosis ocular diagnosticados desde noviembre 2010 a junio 2012, sin evidencia de manifestaciones extraoculares de la infección. Se incluyeron 21 muestras en fase activa y 48 muestras en fase inactiva, y en 17 pacientes se pudo obtener sangre tanto en fase activa como inactiva. La sangre en los pacientes con toxoplasmosis inactiva se obtuvo a los 2 meses de finalizar el tratamiento médico.

Para detectar el gen B1 de *T. gondii* se utilizó la técnica de PCR semi-anidada. Se realizó la técnica según Pujol- Rique M et al.¹²⁷, diez microlitros de muestra se añadieron hasta un volumen total de 50 microlitros de master mix, conteniendo los cebadores TM1 a 0,01 microM, TM2 a 0,1 microM, TM3 a 1 microM y 2U de TaqDNA polimerasa. Se procedieron a los dos rounds con un control negativo (agua desionizada) y un control positivo (Taquizoítos RH).

En caso de positividad se procedería a la amplificación del espaciador no transcrito 2 (NTS2). Se diseñaron los cebadores TgNTS2-U y Tg288-L. La PCR se realizaría en 12 microlitros de mezcla base según el protocolo descrito previamente (<http://www.fermentas.com/techinfo/pcr/dnaamplprotocol.htm>), con 1,75 mM de MgCl₂, 0,4 microM de cebadores, 0,75 U de polimerasa y 2 microlitros de ADN atemperado. A continuación se realizaría una mini secuenciación del producto (o amplicón) obtenido. De acuerdo con las secuencias del GenBank, se diseñarían los cebadores SNP de minisequenciación. La reacción se realizaría de acuerdo con el protocolo del fabricante

(<http://docs.appliedbiosystems.com/pebiiodocs/04323357.pdf>). Los amplicones se analizarían mediante un secuenciador ABI PRISM 310 asociado al software GeneScan (Applied Biosystems, Foster City, Calif.). Las secuencias obtenidas se compararían con las disponibles de las cepas tipo en GenBank correspondientes a los genotipos I, II y III. Finalmente se cuantificaría la parasitemia por PCR en tiempo real. Se estandarizó la técnica de TaqMan 5'-nucleasa de PCR a tiempo real para la secuencia genómica repetitiva AF146527 según Menotti et al.,¹²⁸ con una sensibilidad de 3 taquizoítos/ml de sangre. La PCR a tiempo real se realizaría en uno de los equipos disponibles en el laboratorio de Microbiología: Applied 7300 (Applied Biosystems™), Stratagene MX 3000P (Agilent Technologies™), Stratagene MX 3005P (Agilent Technologies™), or SmartCycler® System. Las muestras serían amplificadas por duplicado y en cada amplificación se incluirían un NTC y un control negativo.

5.9.Determinación de citoquinas plasmáticas

Laboratorio de Inmunología ocular del ICOF (Muestra 2):

Se obtuvo sangre periférica para la determinación de citoquinas de 51 pacientes inmunocompetentes con toxoplasmosis ocular diagnosticados desde noviembre del 2010 a junio del 2012, sin evidencia de manifestaciones extraoculares de la infección. La muestra de sangre se almacenó asépticamente, después de la exploración oftalmológica y antes de administrar tratamiento antiparasitario o esteroideo.

Se incluyeron 21 muestras en fase activa y 48 muestras en fase inactiva, y en 17 pacientes se pudo obtener sangre tanto en fase activa como inactiva. La sangre en los pacientes con toxoplasmosis inactiva se obtuvo a los 2 meses de finalizar el tratamiento médico.

También se obtuvieron 25 pacientes controles de la misma edad y género que nuestra población de estudio, sin ninguna patología sistémica ni ocular.

Se compararon las muestras de los pacientes con toxoplasmosis ocular activa, inactiva y controles; y las muestras de los pacientes españoles y sudamericanos. También se compararon las muestras de los pacientes con agudeza visual final de $\geq 0,1$ y $< 0,1$ a los 2 meses de finalizar el

tratamiento. Asimismo, se compararon los pacientes con toxoplasmosis ocular activa con y sin la presencia de inflamación severa, incluyendo vitreítis $\geq 2+$. Finalmente, se compararon las muestras de los pacientes con toxoplasmosis ocular con y sin complicaciones oculares incluyendo edema macular, desprendimiento de retina seroso, traccional o regmatógeno, desgarro retiniano, neovascularización retiniana o coroidea, membrana epirretiniana, opacidad de vítreo persistente o hemorragia vítrea.

Se determinaron los niveles plasmáticos de 9 citoquinas: G-CSF, IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1/CCL2, TNF α .

Los mediadores inmunes se clasificaron en 4 categorías:

- Citoquinas proinflamatorias: IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1/CCL2
- Citoquinas T helper (Th) tipo I: IL-2, IFN γ , TNF α
- Citoquinas T helper (Th) tipo II: IL-10
- Factores de crecimiento: G-CSF

Se realizó la cuantificación de citoquinas por duplicado mediante los kits comerciales de Luminex (Millipore's MILLIPLEX® Human Cytokine / Chemokine kit) de 9 citoquinas. El diseño de la placa para el análisis de citoquinas consistía en 7 estándares por duplicado (3.2-2000 pg/mL), 1 pocillo para el blanco (para sustracción de la fluorescencia de fondo), 2 muestras de control de calidad internos por duplicado y el resto las muestras de suero a analizar también por duplicado (25 μ l de cada muestra). El método Milliplex se realizó según las indicaciones recomendadas por el fabricante.

5.10. Análisis estadístico

La descripción de las variables, y la comparación entre grupos, se realizó mediante estadísticos descriptivos y pruebas habituales. De esta forma, para variables cuantitativas, dependiendo de si fue posible asumir normalidad, se emplearon estadísticos descriptivos de

tendencia central como la media o la mediana y de dispersión como la desviación estándar o los percentiles 25 y 75. Para las variables cualitativas se emplearon la frecuencia absoluta y el porcentaje. Para la inferencia bivariada se empleó la prueba de la t de Student para datos independientes o la U de Mann-Whitney (si no era posible asumir normalidad) si se trataba de datos cuantitativos. En el caso de datos cualitativos se empleó la prueba Exacta de Fisher. Estos análisis fueron empleados para valorar efectos diferenciales que pudiesen ser atribuibles a la edad al diagnóstico o la procedencia del paciente; estos factores también se estudiaron para valorarlos como factores diferenciales para la calidad de la visión. Otros factores como la presencia de inflamación severa (incluyendo vitreítis o uveítis anterior definida como puntuaciones en SUN $\geq 2+$) se estudiaron para valorar su capacidad diferencial en función de las características de la lesión.

Como valoración de mal pronóstico se consideraron tres supuestos (variables dependientes): presencia de complicaciones, agudeza visual $\leq 0,1$ tras el tratamiento o necesidad de intervención quirúrgica como tratamiento. Se emplearán modelos de Regresión Logística univariados para estimar el riesgo de presentar estas complicaciones como Odds Ratio (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%) de los factores basales estudiados. Para cada una de estas tres variables independientes se realizó una aproximación multivariada valorando posibles ajustes en función de la capacidad pronóstica univariada de los factores y su factibilidad clínico-biológica.

El estudio de las citoquinas plasmáticas se realizó mediante análisis no paramétricos utilizando el test de Mann-Whitney para comparar datos no pareados de dos grupos y el test de Wilcoxon para comparar datos pareados. Las diferencias entre tres grupos (toxoplasmosis activa, inactiva o control) se analizaron utilizando el test de Kruskal-Wallis.

En todos los análisis se empleó un Error de Tipo I bilateral del 5%. Dado que se trataba de un estudio observacional sin una variable principal definida no se contempló un ajuste por multiplicidad de los análisis. Se emplearon los programas estadísticos adecuados para cada tipo de análisis, como el SPSS (Chicago II) v.15 o posterior o bien el programa R (The Foundation for Statistical Computing) 2.6.1. o superior para Windows.

6.RESULTADOS

6.RESULTADOS ¹²⁹⁻¹³⁰

6.1.Características demográficas y clínicas

Las características demográficas y clínicas de la población de estudio se recogen en la **Tabla 4**. Se analizaron un total de 113 pacientes con toxoplasmosis ocular activa que cumplían los criterios de inclusión establecidos, de los que 43 eran de sexo masculino (38,1%) y 70 de sexo femenino (61,9%). Los pacientes fueron seguidos en nuestro centro durante 12 meses. Con respecto al origen geográfico, 74 de los pacientes eran de nacionalidad española (65,5%), y los 39 restantes de origen latino (34,5%). La edad media al diagnóstico fue de 34,7 (rango de 17 a 85 años) y la desviación estándar de 15,8 años. Hasta 21 pacientes (18,6%) presentaron edad superior o igual a 50 años.

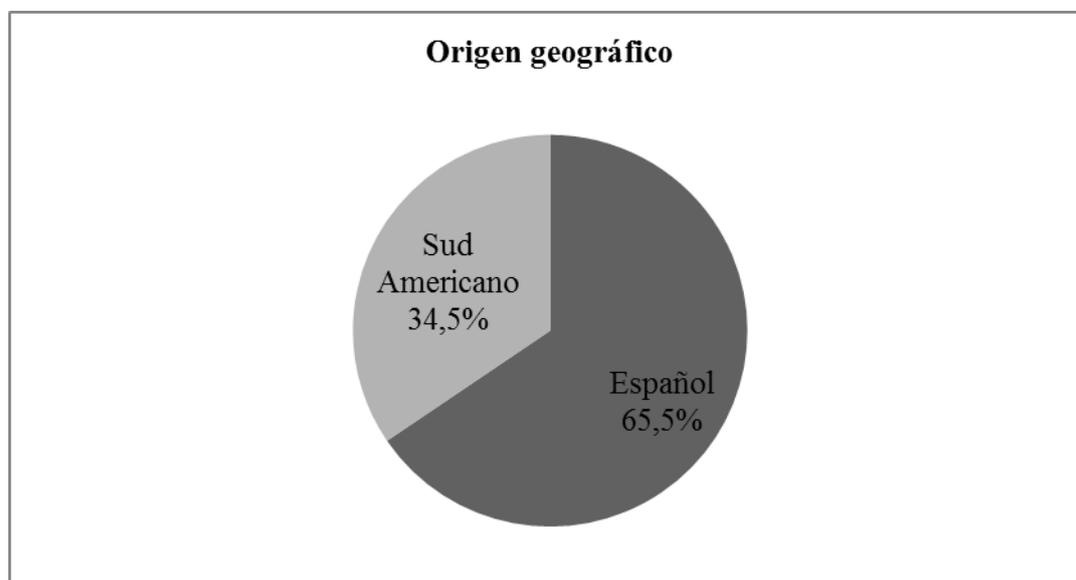


Gráfico 1. Características de los pacientes con toxoplasmosis ocular activa en función del origen geográfico.

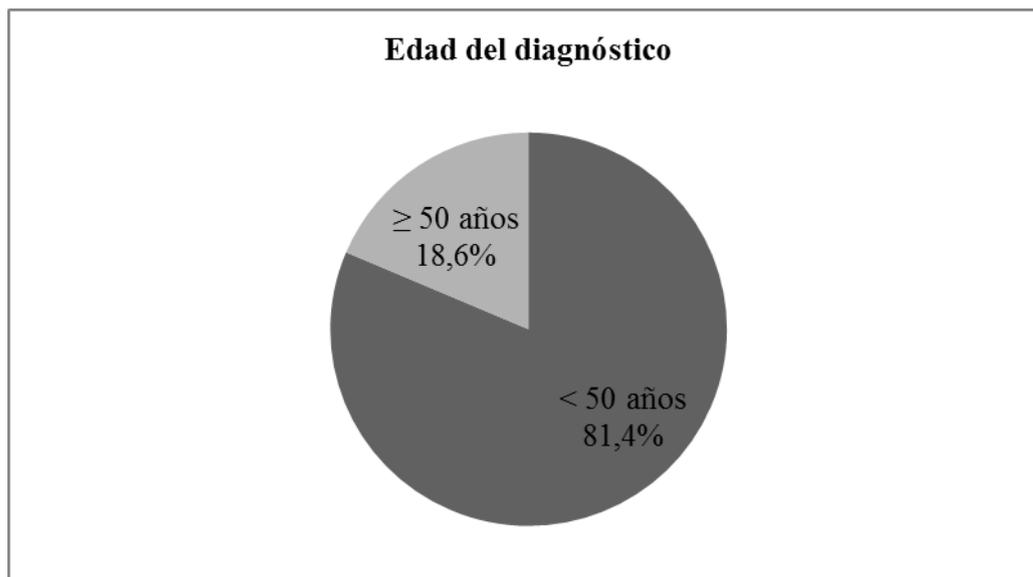


Gráfico 2. Características de los pacientes con toxoplasmosis ocular activa en función de la edad del diagnóstico.

Se practicaron serologías para *T. gondii* en todos pacientes, presentándose sólo en 6,2% de los casos positividad para Ig M, y en todos ellos la Ig G fue positiva con un valor medio de 202,9 (rango de 15 a 700 μ U/ml).

Solo 22 de los 113 casos (19,5%) tenían afectación bilateral, presentando lesiones cicatriciales en el ojo contralateral. Ningún paciente presentó focos activos de retinocoroiditis toxoplásmica bilateral simultánea.

Según el aspecto funduscópico de las lesiones se clasificó a los pacientes en toxoplasmosis ocular primaria (focos únicos o múltiples sin cicatriz adyacente) o recurrente (retinitis focal adyacente a cicatriz). La mayoría de los pacientes (86,7%) presentaron características clínicas compatibles con formas recurrentes de la enfermedad, mientras que sólo 15 pacientes (13,3%) presentaron lesiones primarias de toxoplasmosis ocular. Un total de 106 ojos (93,8%) presentaron la forma típica de la enfermedad consistente en la presencia de un foco coriorretiniano activo adyacente o no a una cicatriz coriorretiniana previa. Hasta 2 ojos presentaron neurorretinitis, 2 ojos retinitis puntata externa y en 3 ojos se objetivaron áreas extensas de necrosis, presentando por tanto formas atípicas de la enfermedad hasta un 6,2% de los ojos.

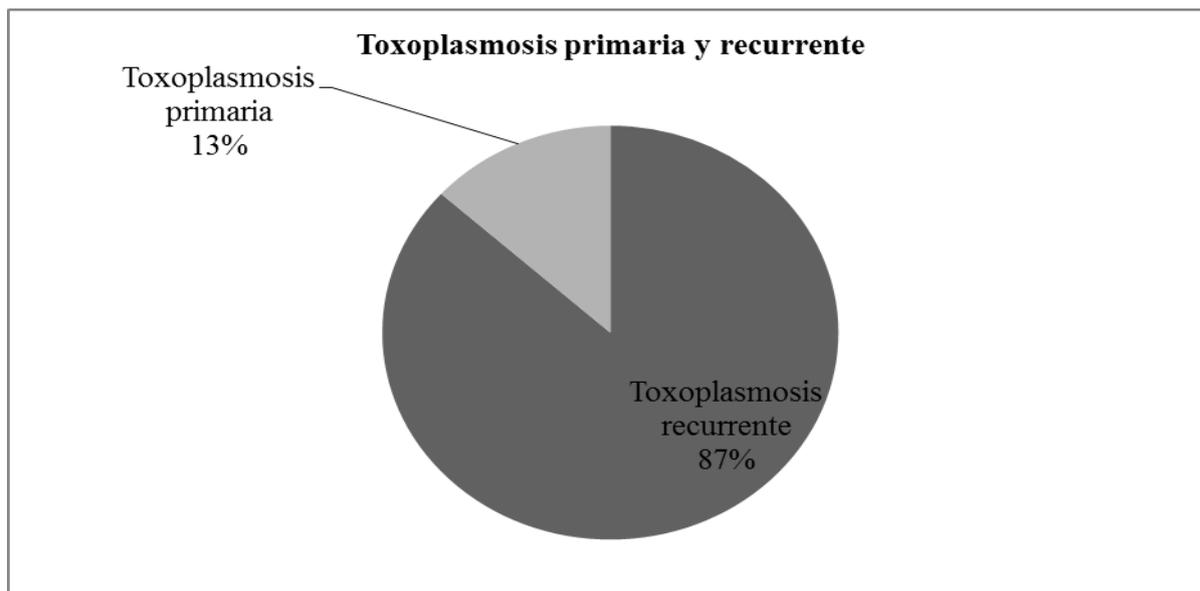


Gráfico 3. Características clínicas de la toxoplasmosis ocular (primaria vs. recurrente).

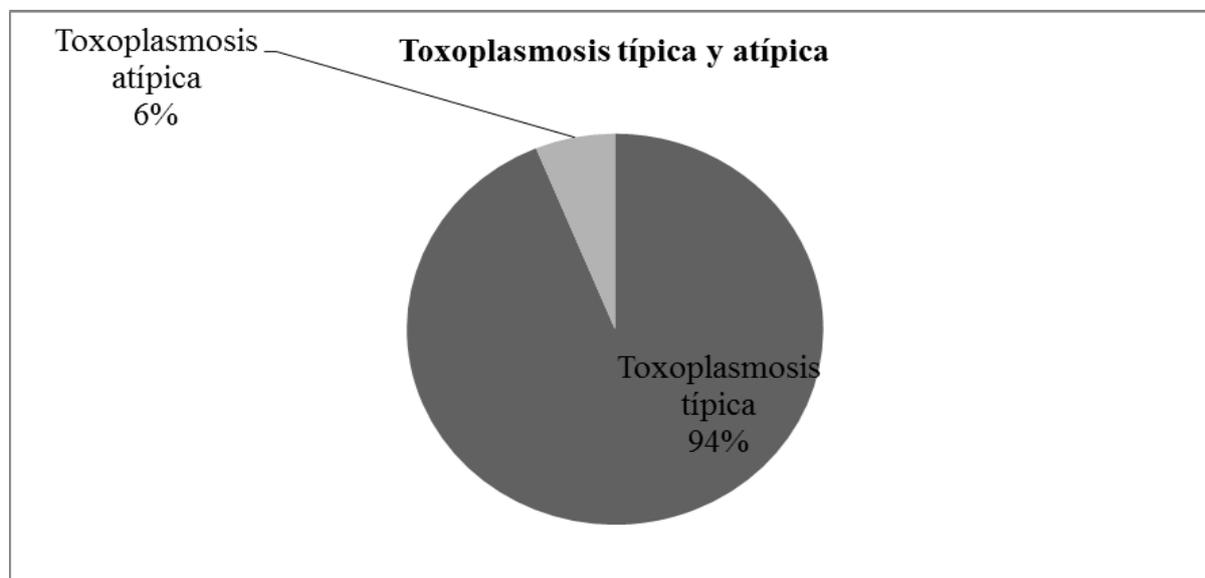


Gráfico 4. Características clínicas de la toxoplasmosis ocular (típica vs. atípica).

Los focos activos de coriorretinitis se localizaron en la periferia en 49 ojos (43,4%), en el polo posterior (entre el área extramacular y el ecuador) en 30 ojos (26,5%), mientras que en 34 ojos (30,1%) se observó ubicación macular.

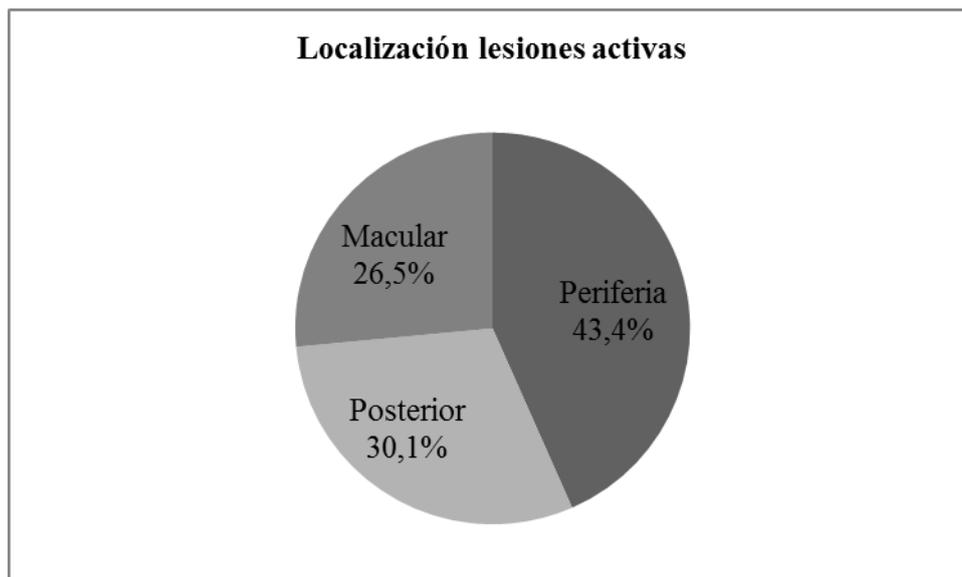


Gráfico 5. Localización de las lesiones activas de la toxoplasmosis ocular.

En el episodio inicial presentaron signos inflamatorios severos acompañantes (uveítis anterior $\geq 2+$, vitreítis $\geq 2+$ y/o vasculitis extensa) un total de 65 ojos (57,5%), de los cuales en 39 (34,5%) se evidenciaron células en cámara anterior $\geq 2+$ (uveítis anterior), en 48 (42,5%) vitreítis $\geq 2+$ y en 25 (22,1%) inflamación en el polo posterior en forma de vasculitis retiniana perilesional. En tan solo 11 casos (9,7%) se objetivó hipertensión intraocular, que fue controlada mediante tratamiento hipotensor tópico. Ninguno de los pacientes requirió de tratamiento hipotensor sistémico ni de cirugía filtrante.

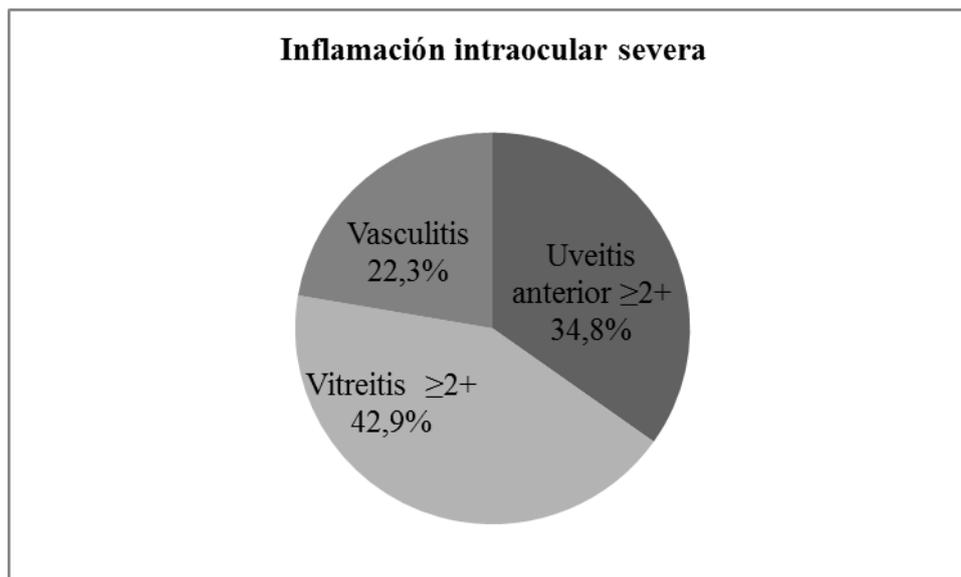


Gráfico 6. Inflamación intraocular severa asociada al brote de toxoplasmosis ocular.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) del área macular permitió analizar el tipo de edema macular (patrón difuso, cistoide, desprendimiento seroso, mixto) y la interfase vitreomacular (síndrome de tracción vitreomacular o membrana epirretiniana).

Se halló edema macular en un 16,8% de los ojos, con una media del grosor foveal de 375,8 micras (rango: 318-450), siendo en 8 casos (7,1%) en forma de edema quístico (EMQ) y en 11 (9,7%) asociando desprendimiento seroso de retina (DRE).

El grosor foveal medio de los ojos, que presentaron membrana epirretiniana (13 ojos, 11,5%, MER) o síndrome de tracción vitreomacular con hialoides parcialmente desprendida (3 ojos, 2,7%, STVM), fue de 350 micras (rango:312-425).

En los pacientes que presentaron toxoplasmosis con afectación macular, los focos de retinocoroiditis activos se observaron como áreas hiperreflectivas intrarretinianas correspondientes a la zona de retinitis, con áreas hiporreflectivas de la coroides subyacente y engrosamiento de la hialoides posterior, la cual permanecía parcialmente desprendida en el área de la lesión.

Las cicatrices coriorretinianas maculares de estos pacientes presentaban adelgazamiento retiniano, hiperreflectividad, y atrofia foveal, con un grosor foveal medio de 150,2 micras (rango: 125-200).

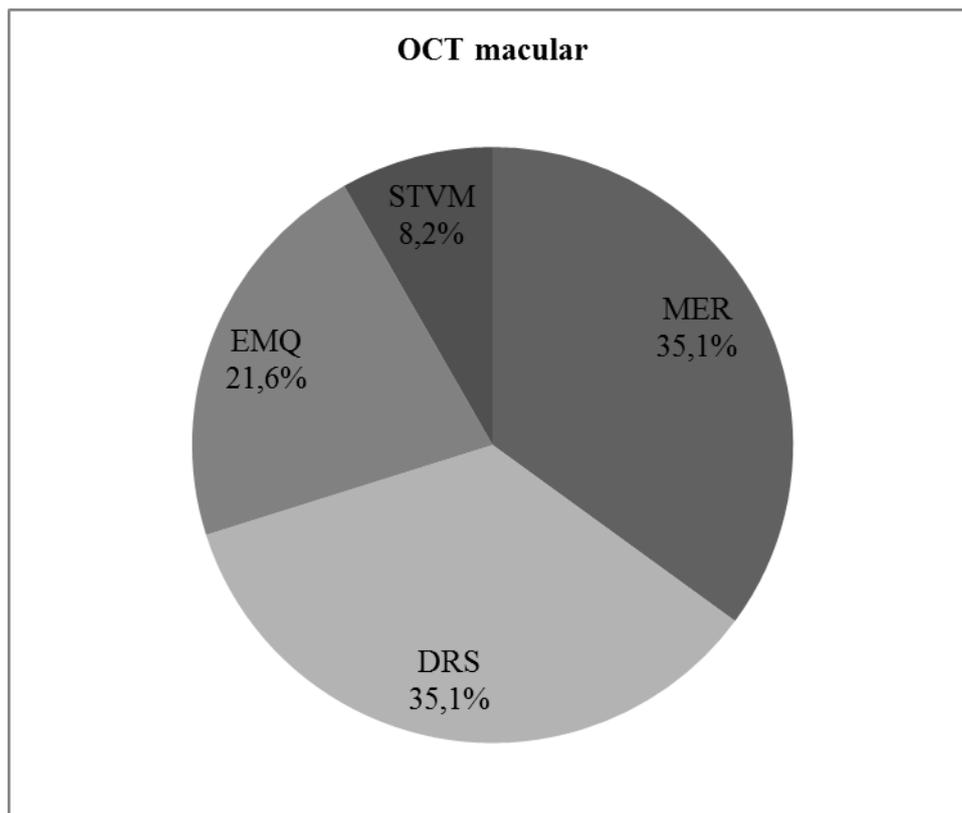


Gráfico 7. Alteraciones retinianas y de la interfase vitreomacular de los pacientes con toxoplasmosis ocular mediante la OCT. MER: membrana epirretiniana, DRE: desprendimiento de retina exudativo, EM: edema macular; EMQ: edema macular quístico, STVM: síndrome de tracción vitreomacular.

El pronóstico visual de la población de estudio en el momento del diagnóstico y tras tratamiento se recoge en la **Tabla 5**.

En el momento del diagnóstico 32,7% presentaron AV >0,5 y un 38,1% AV ≤0,1. Hasta 33 ojos (29,2%) ganaron al menos 2 líneas de visión tras tratamiento médico y/o quirúrgico y un 45,1% de los ojos presentaron una AV >0,5 y un 26,5% de los ojos ≤0,1 en la visita a los 12 meses.

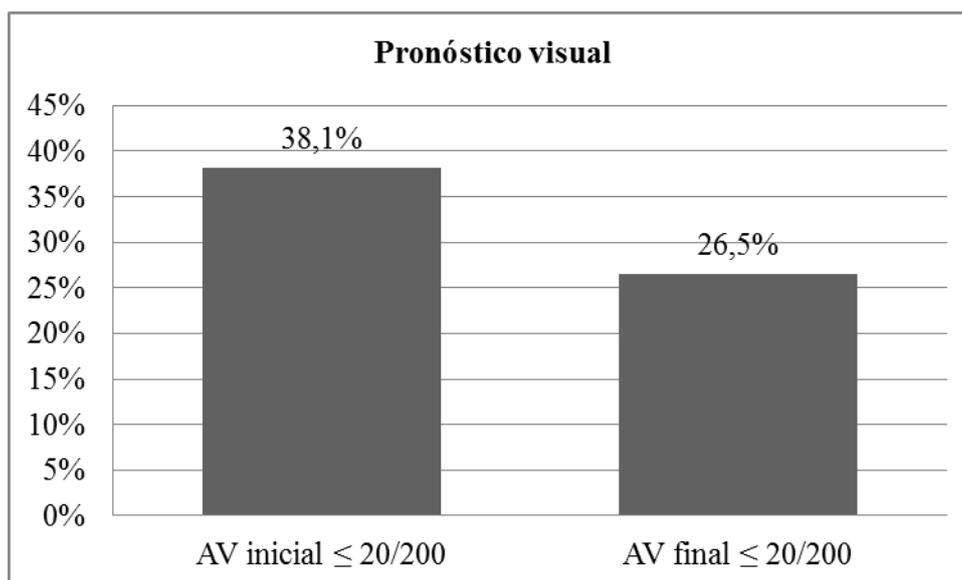


Gráfico 8. Agudeza visual $\leq 0,1$ en el momento del diagnóstico y en la visita a los 12 meses.

6.2.Descripción de las recurrencias

Un total de 12 pacientes presentaron una o más lesiones recurrentes durante su evolución (10,3%). La media de episodios recurrentes fue de 1,37 (rango de 1 a 4), siendo la mediana de 1 solo episodio. Las lesiones recurrentes activas se localizaron en periferia en 8 casos (66,6%), en polo posterior en 2 (16,6%) y en la mácula en 2 casos (16,6%).

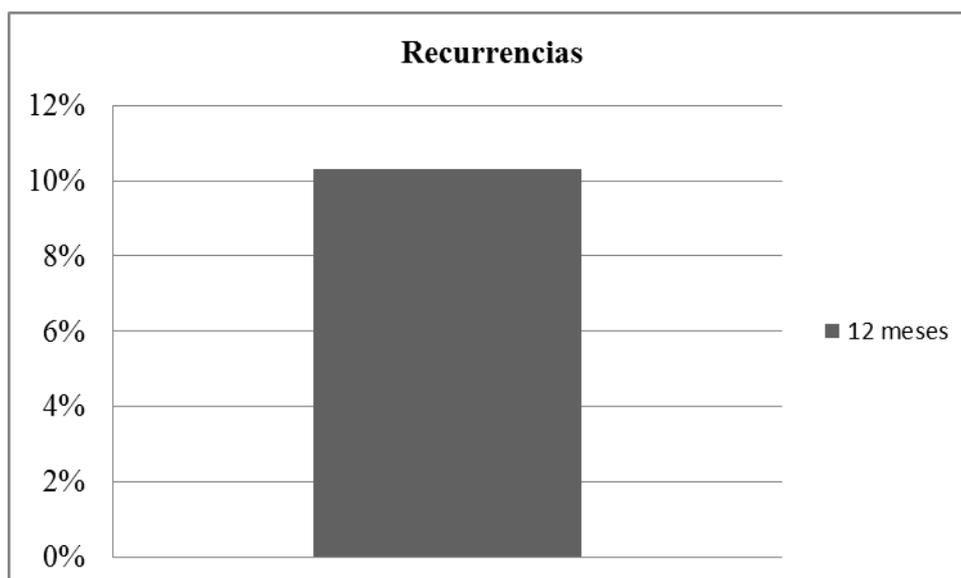


Grafico 9. Recurrencias de los pacientes durante el primer año tras el diagnóstico inicial.

6.3.Descripción de las complicaciones oculares

Las complicaciones oculares secundarias a la uveítis se encuentran recogidas en la **Tabla 6**. La complicación vitreoretiniana más frecuente fue el edema macular, que aconteció en un 16,8% de los casos, seguida de la membrana epirretiniana que ocurrió en 13 ojos (11,5%). Se produjo desprendimiento de retina regmatógeno en 8 ojos (7,1%) en 2 de los cuales estaba asociado a desprendimiento de retina traccional, opacidad vítrea persistente en 8 ojos (7,1%), neovascularización coroidea en 6 ojos (5,3%), hemorragia vítrea en 5 ojos (4,4%), desgarro retiniano periférico en 5 ojos (4,4%), síndrome de tracción vitreomacular en 3 ojos (2,7%) y neovascularización retiniana o papilar en 2 ojos (1,8%). Hasta 5 ojos (2,7%) presentaron formación de catarata secundaria a la inflamación intraocular.

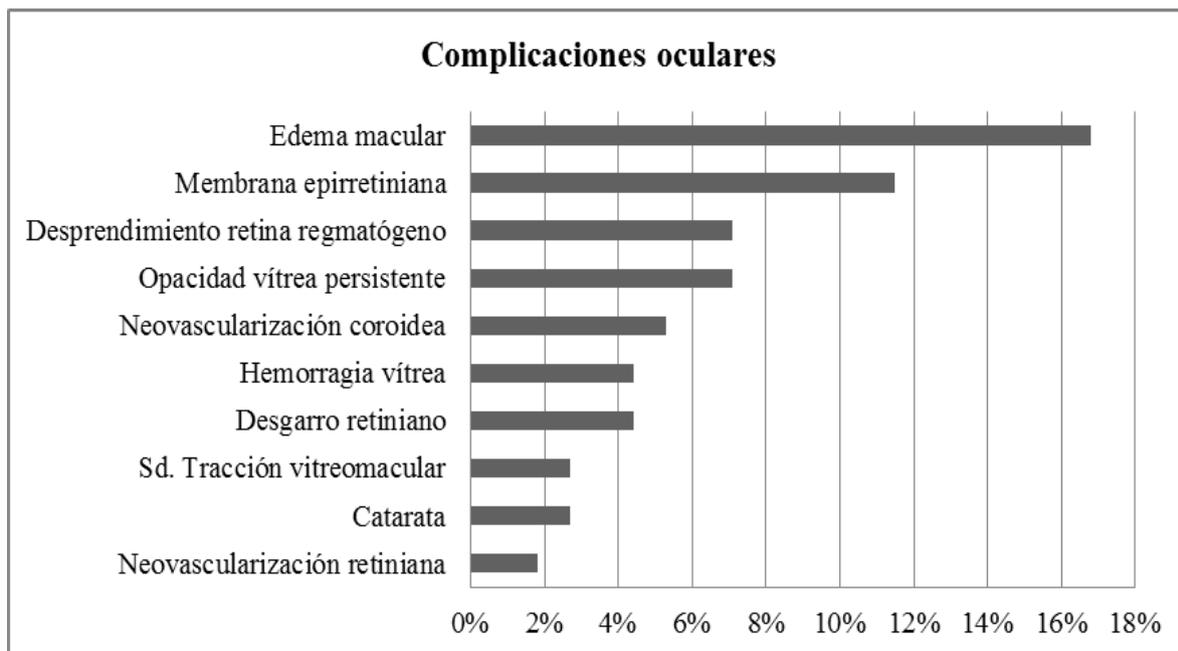


Gráfico 10. Complicaciones oculares de la toxoplasmosis ocular.

Precisaron de cirugía vitreoretiniana 19 ojos (16,8%), y se consideró la vitrectomía posterior vía pars plana (VPP) con abordaje de 20G en todos los ojos como técnica de elección.

De los pacientes que presentaron membrana epirretiniana (MER), se indicó cirugía en los casos que asociaron metamorfopsia o agudeza visual inferior a 0,5. En 6 ojos se realizó extracción de la membrana epirretiniana, previa tinción con azul tripán, con buenos resultados anatómicos y funcionales, mejorando de una agudeza visual media preoperatoria de 0,12 a 0,45 en la última visita del seguimiento postoperatorio.

Respecto a los 8 pacientes afectados de desprendimiento de retina (DR), se les realizó vitrectomía, implantación de un cerclaje escleral, endofotocoagulación (FC) o criopexia del desgarro periférico, y se les indicó gas en 6 de ellos (SF6 o C3F8) y aceite de silicona (AS) en 2 (en función del número de desgarros, opacidades vítreas y grado de inflamación). En 2 de los 8 ojos los desgarros retinianos se encontraron próximos a las lesiones de toxoplasmosis. Uno de los casos presentó un redesprendimiento de retina, por lo que tuvo que ser reintervenido con nueva vitrectomía e inyección de aceite de silicona. La agudeza visual preoperatoria media de los pacientes con desprendimiento de retina fue de 0,16 y en la última visita de 0,35, con retina aplicada en todos los casos.

En 2 de los 8 pacientes con opacidad vítrea persistente (OVP) se realizó vitrectomía por persistencia de miodesopsias clínicamente significativas y agudeza visual inferior a 0,5, aunque la mejoría visual en estos pacientes no fue considerable por la presencia de lesiones maculares.

En 3 pacientes con hemorragia vítrea (HV) no resuelta espontáneamente tras 1 mes de evolución (en 2 de ellos secundaria a vasculitis isquemizante y en 1 a desgarro retiniano), se les practicó vitrectomía y endofotocoagulación. En un paciente el hemovítreo recurrió por persistencia de neovasos retinianos, por lo que se decidió reintervenir e inyectar aceite de silicona.

OJOS	CAUSA	CIRUGÍA	AV PREOP	AV POSTOP
8	DR	CERCLAJE + VPP + FC/CRIOPEXIA + GAS/AS	0,16	0,35
6	MER	VPP + AZUL TRIPÁN + PELADO MER	0,12	0,45
3	HV	VPP + FC	0,06	0,04
2	OVP	VPP	0,10	0,25

Tabla 7. Complicaciones secundarias a toxoplasmosis ocular que precisaron cirugía vitreoretiniana en nuestra serie. DR: desprendimiento de retina, MER: membrana epirretiniana, HV: hemovítreo, OVP: opacidad vítrea persistente, VPP: vitrectomía pars plana, FC: fotocoagulación, AS: aceite de silicona.

6.4.Descripción de la toxoplasmosis ocular en mayores de 50 años

Las características de la toxoplasmosis ocular en mayores de 50 años se encuentran recogidas en la **Tablas 4, 5, 6**. Los pacientes con edades \geq a 50 años (rango de 50 a 85 años, media de 60,5) en el momento del diagnóstico presentaron un patrón de toxoplasmosis ocular similar al de los pacientes más jóvenes, siendo un 14,3% de los casos bilaterales, y predominando las lesiones recurrentes (90,5%) y típicas (95,2%). En un 42,9% de los ojos las lesiones se localizaron en la

mácula, 42,9% en periferia y en un 14,3% en polo posterior. Asimismo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características de la lesión activa, riesgo de complicaciones oculares, riesgo de recurrencias o necesidad de cirugía, respecto a los pacientes más jóvenes.

Sin embargo, los pacientes \geq a 50 años presentaron una mayor tasa de inflamación intraocular severa asociada incluyendo células en cámara anterior en $\geq 2+$ (61,9% vs. 28,3%, $p=0,005$) respecto a los pacientes con edad menor. El riesgo de hipertensión ocular también fue mayor respecto a los pacientes más jóvenes (23,8% vs. 6,5%, $p=0,03$). Finalmente, a pesar de agudezas visuales similares en el momento del diagnóstico, la tasa de AV $\leq 0,1$ en la visita a los 12 meses fue estadísticamente superior a la de los pacientes más jóvenes (47,6% vs. 21,7%, $p=0,026$).

6.5.Descripción de la toxoplasmosis ocular en sudamericanos

Las características de la toxoplasmosis ocular en sudamericanos se encuentran recogidas en la **Tablas 4, 5, 6**. Los pacientes sudamericanos presentaron una edad media similar a la cohorte española (30,9 vs. 36,7 años). En la cohorte inmigrante se hallaron un 25,6% de los pacientes con género masculino y un 17,9% de casos con afectación bilateral. Un 82,1% de los casos fueron recurrentes y un 94,6% fueron formas típicas de toxoplasmosis. Un 25,6% de los ojos presentaron lesiones maculares, un 38,5% en polo posterior y un 35,9% en periferia. Asimismo, tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de recurrencias, pronóstico visual o riesgo de hipertensión ocular. Sin embargo, se objetivaron unas tasas mayores de inflamación intraocular severa respecto a la población española, incluyendo células en cámara anterior $\geq 2+$ (53,8% vs. 24,3%, $p=0,003$), células en cavidad vítrea $\geq 2+$ (64,1% vs. 31,1%, $p=0,001$) y vasculitis extensa (35,9% vs. 14,9%, $p=0,016$). Los pacientes inmigrantes presentaron más frecuentemente desprendimiento de retina seroso (20,5% vs. 4,1%, $p=0,008$) y catarata secundaria a la uveítis (12,8% vs. 2,7%, $p=0,047$), respecto a los españoles.

6.6. Análisis de la correlación entre la inflamación intraocular severa y los datos demográficos o clínicos

Se correlacionó la presencia de inflamación intraocular severa con los datos demográficos (edad del diagnóstico, género y origen geográfico) y datos clínicos (AV inicial, localización de la lesión activa, forma primaria o recurrente y típica o atípica e hipertensión ocular). **Tabla 8.**

Los pacientes sudamericanos ($p=0,003$), los de edad avanzada ($p=0,005$) y los casos con hipertensión intraocular en el debut ($p=0,046$) asociaban con más frecuencia células en cámara anterior $\geq 2+$. Asimismo, los pacientes sudamericanos ($p=0,001$) y las lesiones activa periféricas ($0,012$) asociaban con más frecuencia vitreítis $\geq 2+$.

6.7. Estudio de los predictores de pronóstico visual pobre, complicaciones oculares y necesidad de cirugía

Los factores demográficos y clínicos de pronóstico visual pobre, complicaciones oculares y necesidad de cirugía se encuentran recogidas en la **Tabla 9.**

Se correlacionaron los datos demográficos (género, edad, origen geográfico) y oftalmológicos (AV inicial, forma típica o atípica, primaria o recurrente, localización macular, polo posterior o periférica y presencia de inflamación severa) con el pronóstico visual pobre (visión final $\leq 0,1$) y riesgo de complicaciones o cirugía ocular.

La AV inicial $\leq 0,1$ ($p=0,000$), edad ≥ 50 años ($p=0,019$) o foco activo macular ($p=0,000$) fueron factores predictores de pronóstico visual pobre.

La AV inicial $\leq 0,1$ ($p=0,000$) y la vitreítis $\geq 2+$ ($p=0,050$) fueron predictores de necesidad de cirugía ocular.

La AV inicial $\leq 0,1$ ($p=0,050$) y el género femenino ($p=0,021$) fueron predictores de complicaciones oculares.

6.8.Resultados de la determinación de *T. gondii* en sangre periférica de los pacientes

Se obtuvo sangre periférica para la determinación de *T. gondii* de 51 pacientes inmunocompetentes con toxoplasmosis ocular, sin evidencia de manifestaciones extraoculares de la infección. El rango de edad de los pacientes fue de 17 a 85 años (media de 41,25), siendo 34 mujeres y 17 hombres, y 28 españoles y 23 sudamericanos. Se incluyeron 21 muestras en fase activa y 48 muestras en fase inactiva, y en 17 pacientes se pudo obtener sangre tanto en fase activa como inactiva. La sangre en los pacientes con toxoplasmosis inactiva se obtuvo a los 2 meses de finalizar el tratamiento médico.

En ningún caso se detectó el gen B1 de *T. gondii* por PCR semi-anidada, según la técnica según Pujol-Rique M et al.,¹²⁷ demostrando que, o bien nuestra técnica no es sensible, o bien el parásito sólo se encuentra en el ojo y no circulando en fase periférica en los pacientes con toxoplasmosis ocular activa o inactiva.

6.9.Resultados del perfil de citoquinas de los pacientes

Se realizó el análisis de las siguientes citoquinas: G-CSF, IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1/CCL2, TNF α .

Se obtuvo sangre periférica para la determinación de citoquinas de 51 pacientes inmunocompetentes con toxoplasmosis ocular, sin evidencia de manifestaciones extraoculares de la infección. El rango de edad de los pacientes fue de 17 a 85 años (media de 41,25), siendo 34 mujeres y 17 hombres, y 28 españoles y 23 sudamericanos. La muestra de sangre se almacenó asépticamente, después de la exploración oftalmológica y antes de administrar tratamiento antiparasitario o esteroideo, se centrifugó a 1.600g y -4°C y se obtuvieron alícuotas de suero que fueron congeladas a -80°C hasta el análisis de citoquinas. Se incluyeron 21 muestras en fase activa y 48 muestras en fase inactiva, y en 17 pacientes se pudo obtener sangre tanto en fase activa como inactiva. La sangre en los pacientes con toxoplasmosis inactiva se obtuvo a los 2 meses de finalizar el tratamiento médico. De los 51 pacientes, 14 pacientes presentaron agudeza visual de $\leq 0,1$ a los 2 meses de finalizar el tratamiento; 20 pacientes vitreítis $\geq 2+$ según la puntuación del SUN, y 18 pacientes presentaron complicaciones oculares incluyendo edema macular, desprendimiento de

retina seroso, traccional o regmatógeno, desgarro retiniano, neovascularización retiniana o coroidea, membrana epirretiniana, opacidad de vítreo persistente o hemorragia vítrea.

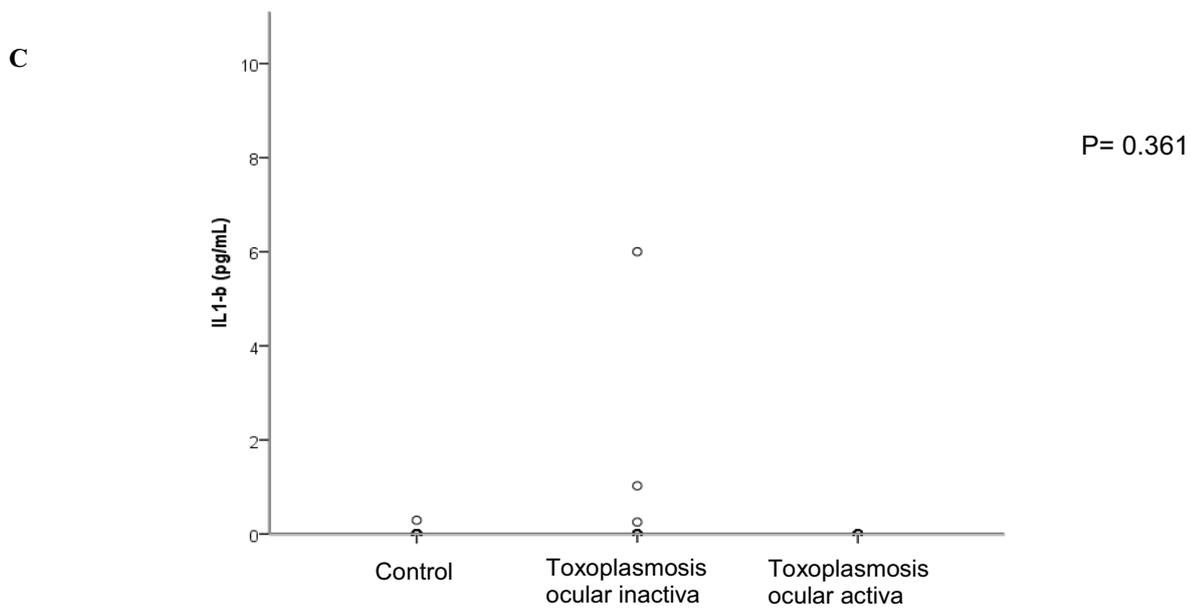
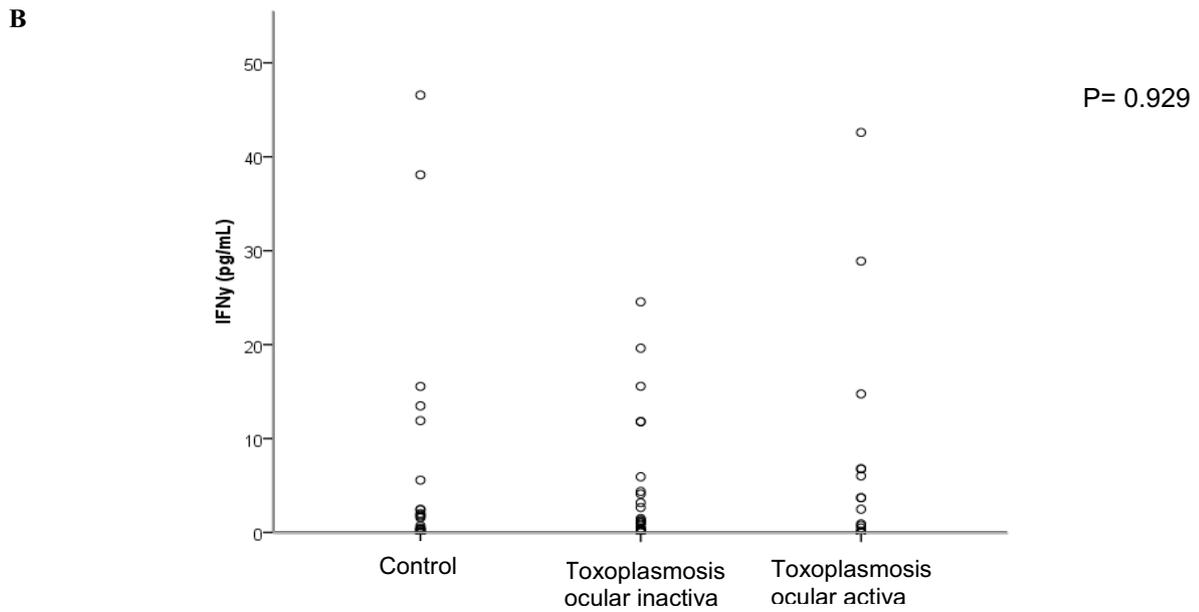
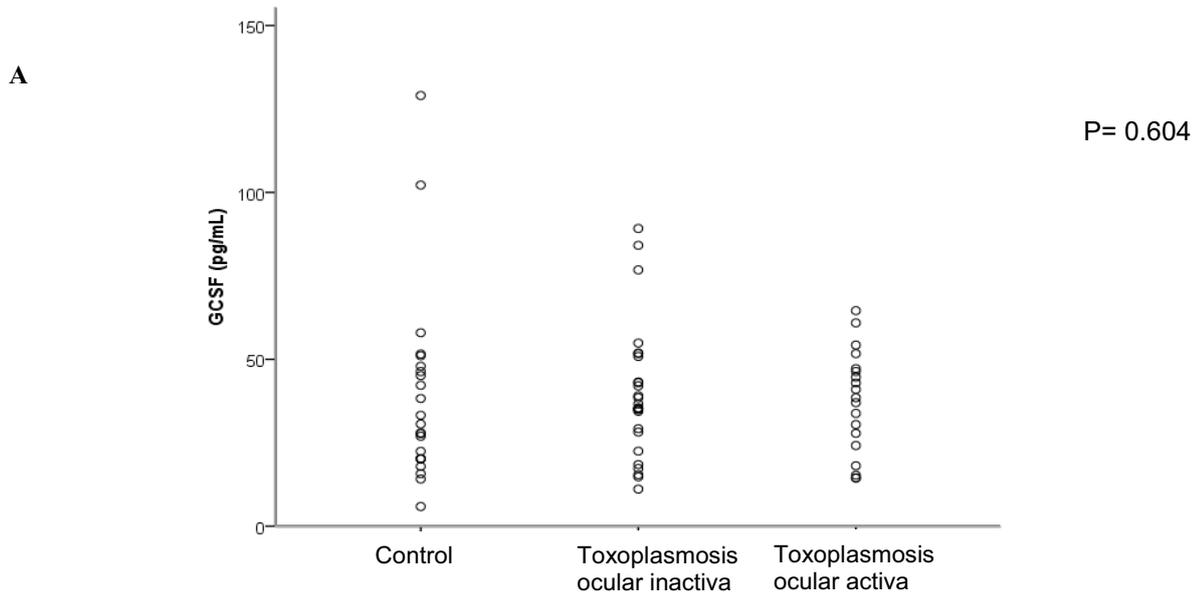
También se obtuvieron 25 pacientes controles de la misma edad y género que nuestra población de estudio; de los cuales 15 fueron mujeres y 10 hombres, con una edad media de 47,1 años, sin ninguna patología sistémica ni ocular.

Inicialmente, se compararon los niveles de citoquinas plasmáticos entre los pacientes con toxoplasmosis ocular activa, inactiva y los sujetos controles. Para realizar este análisis se determinaron los niveles de citoquinas de 21 pacientes con toxoplasmosis ocular activa, 24 pacientes diferentes con enfermedad ocular inactiva y 25 controles.

El **gráfico 11 (A-I)** muestra el perfil de citoquinas en estos tres grupos. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la concentración de los niveles de las siguientes citoquinas: G-CSF, IFN- γ , IL-2, and IL-1 β . Los niveles de IL-1 β estaban por encima del nivel límite de detección en menos del 10% de los casos. Los niveles de IL-6 fueron superiores tanto en los pacientes con toxoplasmosis activa como inactiva, comparado con los sujetos controles; sin embargo; las diferencias no fueron estadísticamente significativas debido a la gran variabilidad inter-individual. Asimismo, los niveles de IL-8 fueron inferiores entre los pacientes con toxoplasmosis ocular comparado con los sujetos controles, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los niveles de TNF- α , aunque no fueron estadísticamente diferentes, fueron superiores en los pacientes con toxoplasmosis ocular activa comparada con los sujetos controles o con enfermedad inactiva.

La concentración de MCP-1/CCL2 fue significativamente inferior en los pacientes con toxoplasmosis ocular activa comparada con los sujetos controles (564 \pm 42 pg/mL vs. 455 \pm 35 pg/mL, P < 0,05).

RESULTADOS



RESULTADOS

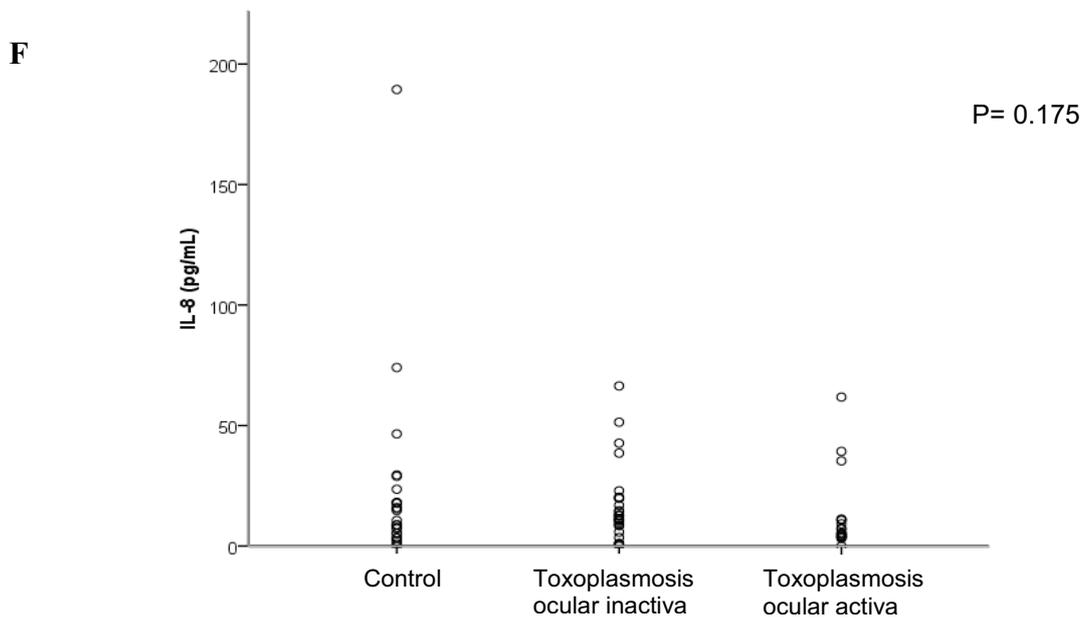
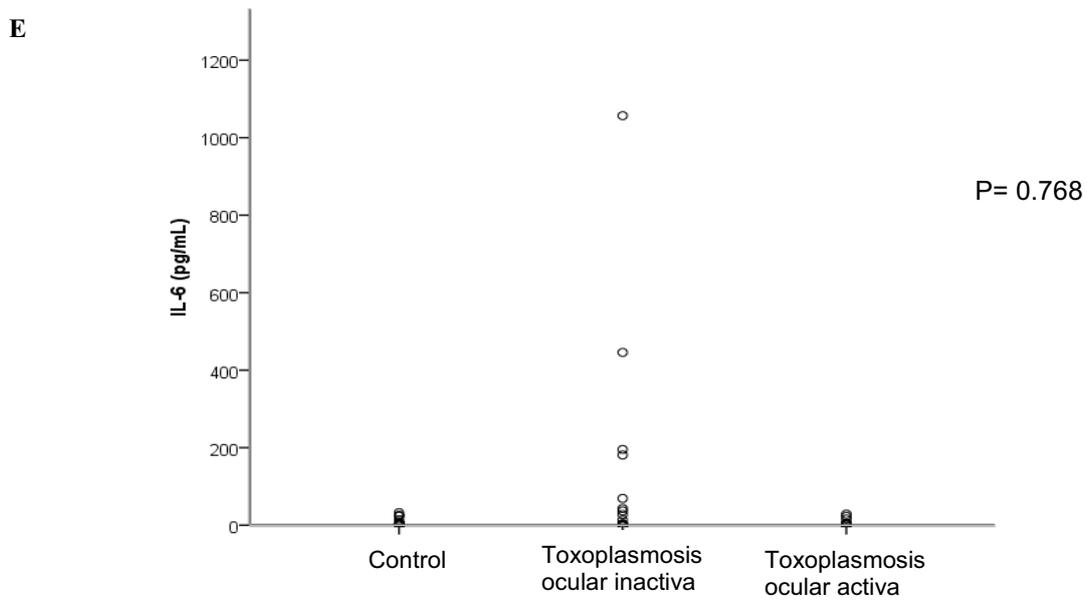
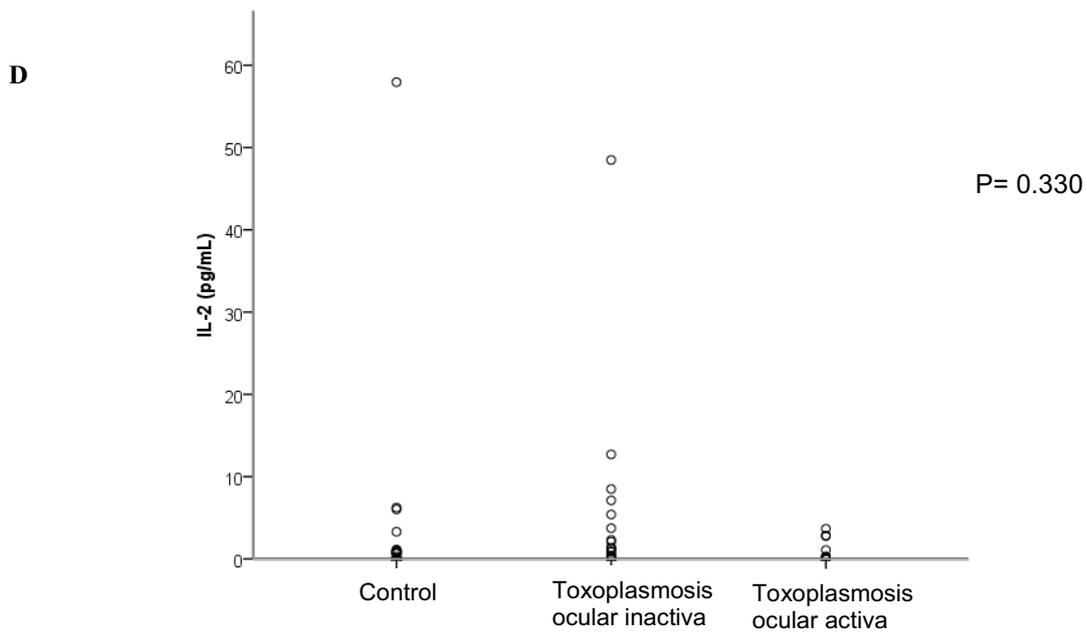
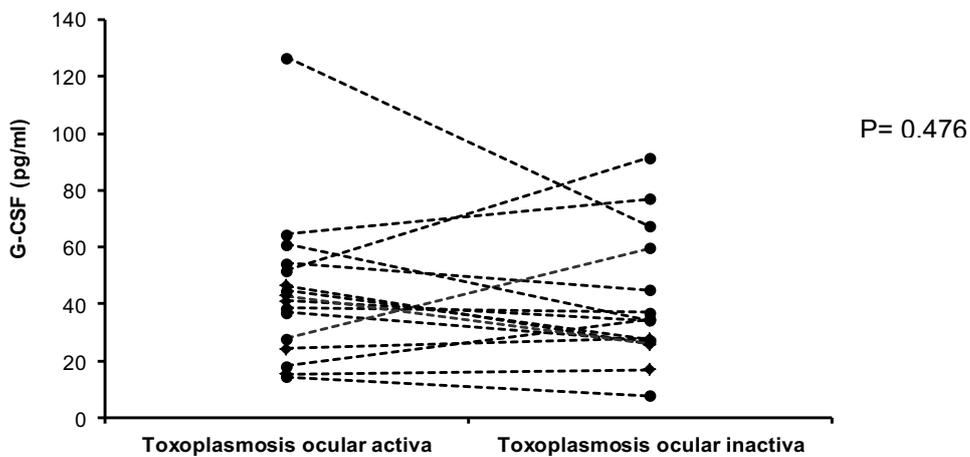


Gráfico 11 A-I. Perfil de citoquinas plasmáticas en los pacientes con toxoplasmosis ocular activa (N=21), toxoplasmosis ocular inactiva (N= 24) y sujetos controles (N=25). Los resultados se expresan como valores medios de los niveles de citoquinas (pg/mL) ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante el test Kruskal-Wallis (*P<0,05).

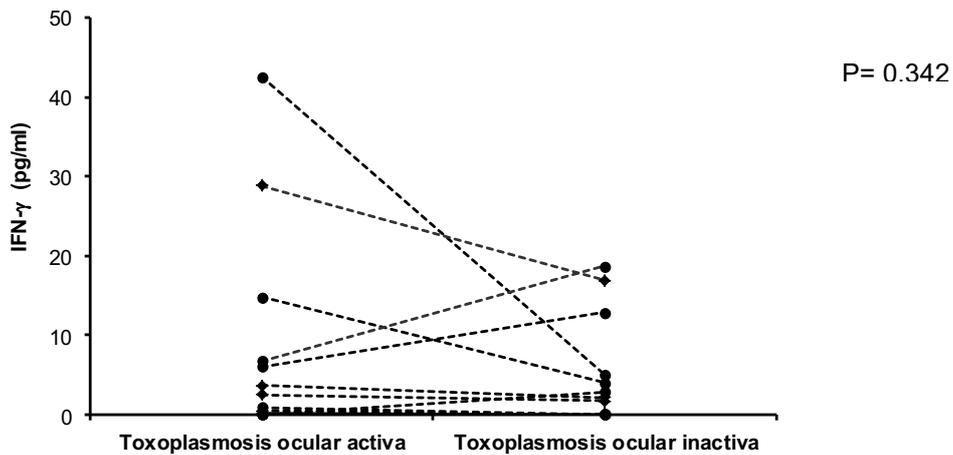
6.10. Estudio del perfil de citoquinas en pacientes con toxoplasmosis activa e inactiva

En un subgrupo de pacientes en los que se obtuvo suero tanto en fase activa como inactiva de la toxoplasmosis ocular (N=17) los niveles de CCL2 fueron estadísticamente inferiores durante la fase activa comparado con el periodo inactivo (569±32 pg/mL vs. 433±32 pg/mL, P < 0,01) (**Gráfico 12 A-I**). No se observaron otras diferencias significativas en la concentración del resto de mediadores (G-CSF, IFN-γ, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α).

A

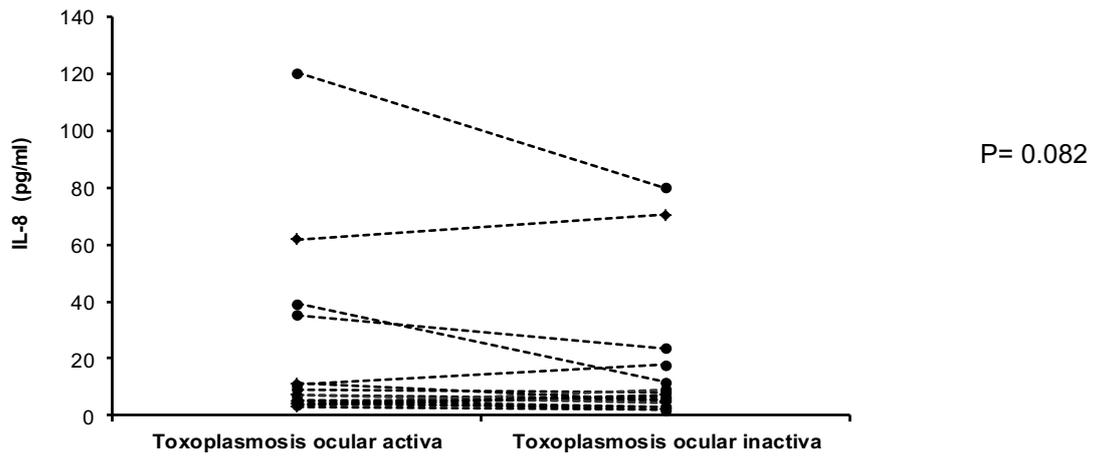


B

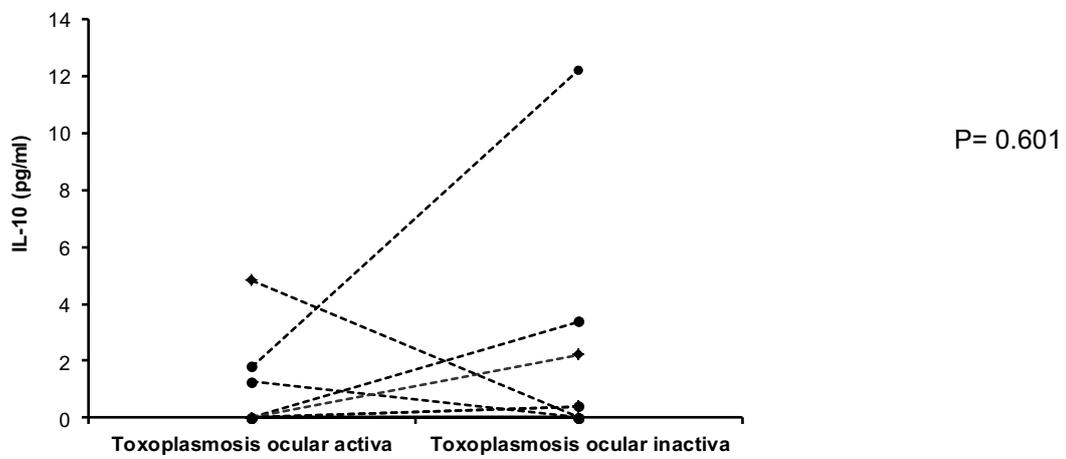


RESULTADOS

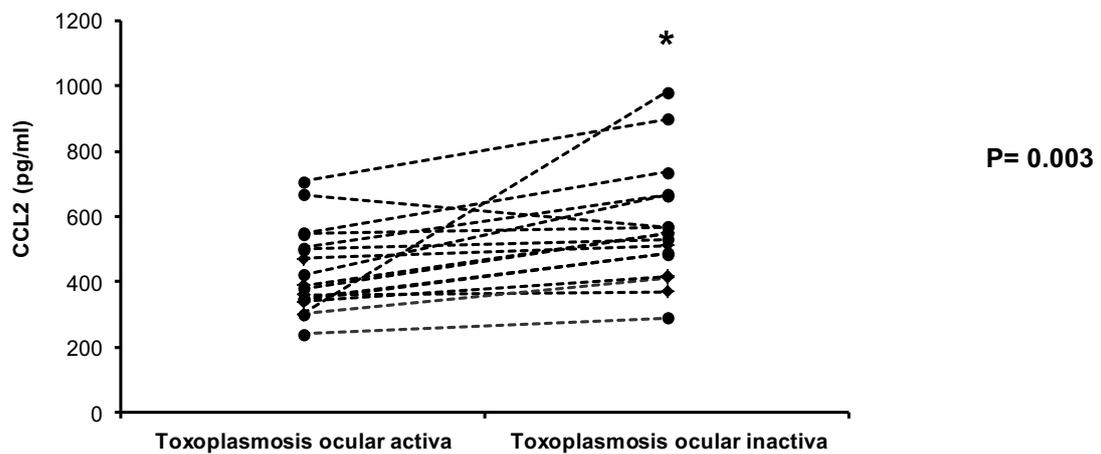
F



G



H



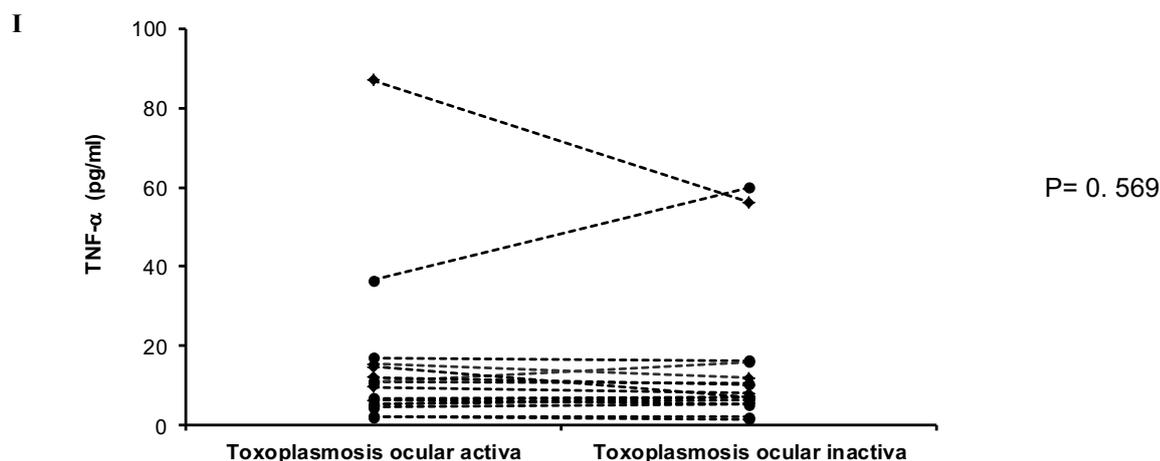


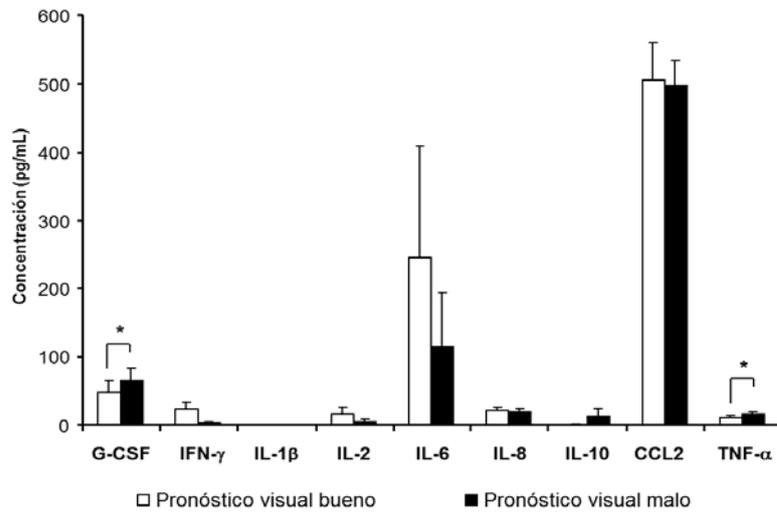
Gráfico 12 (A-I). Niveles de citoquinas en el suero de los pacientes con toxoplasmosis ocular activa e inactiva (N=17). Los resultados se expresan como valores medios de los niveles de citoquinas (pg/mL) \pm SEM. El análisis estadístico se realizó con el test de Wilcoxon (*P<0,01).

6.11. Estudio del valor predictivo de citoquinas para el pronóstico visual pobre y las complicaciones oculares

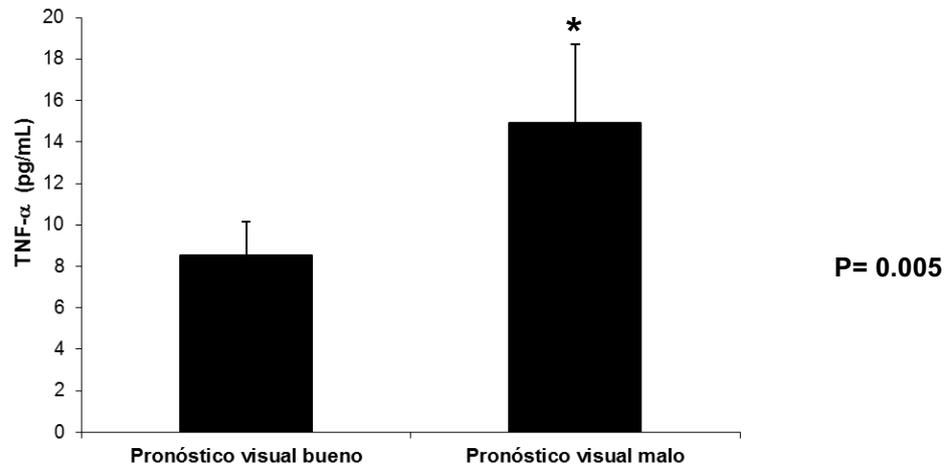
En tercer lugar, se identificaron potenciales marcadores de citoquinas asociados con el pronóstico visual o las características funduscópicas. Se analizaron 17 pacientes con toxoplasmosis ocular inactiva con buen pronóstico visual (AV >0,1) y se compararon con 14 pacientes con toxoplasmosis ocular inactiva y buen pronóstico visual (AV \leq 0,1). El **gráfico 13 (A-C)** muestra que los niveles de TNF- α fueron significativamente superiores en los pacientes con pronóstico visual pobre (15,4 \pm 3,6 vs. 10,9 \pm 3,1, P < 0,05). Asimismo los niveles de G-CSF fueron significativamente superiores en los pacientes con buen pronóstico visual comparado con el grupo de pronóstico visual pobre (65,7 \pm 18,0 pg/mL vs. 47,9 \pm 17,9 pg/mL, P < 0,05).

RESULTADOS

A



B



C

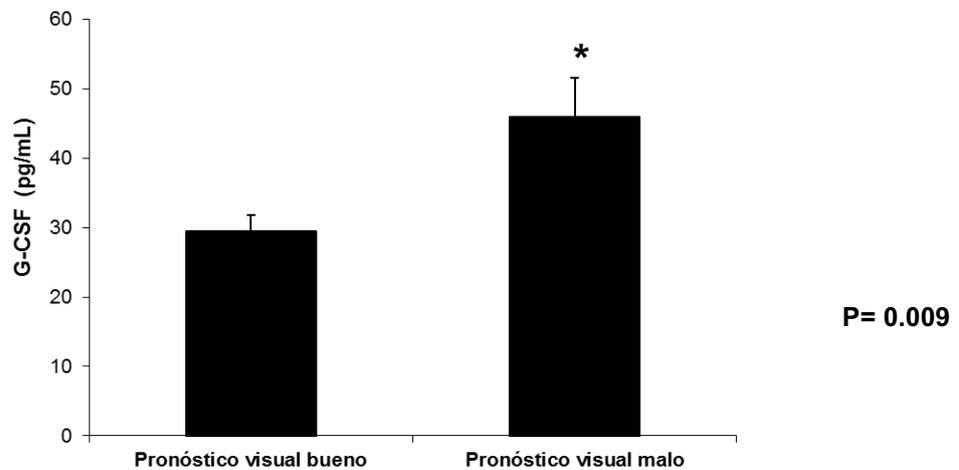


Gráfico 13 (A-C). Perfil de citoquinas plasmáticas en los pacientes con toxoplasmosis ocular inactiva con pronóstico visual pobre (N= 14) y buen pronóstico visual (N=17). Los resultados se expresan como valores medios de los niveles de citoquinas (pg/mL) \pm SEM. El análisis estadístico se realizó mediante el test Mann Whitney U-test (*P<0,05).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de citoquinas y los pacientes con toxoplasmosis ocular inactiva con complicaciones oculares y los pacientes con toxoplasmosis ocular inactiva sin complicaciones oculares. Asimismo, no se observaron diferencias significativas entre el perfil de los pacientes con toxoplasmosis ocular activa según la severidad de la enfermedad (incluyendo células en cavidad vítrea $\geq 2+$).

7.DISCUSIÓN

7.DISCUSIÓN

En el presente estudio se han analizado 113 pacientes (113 ojos) españoles y sudamericanos, visitados en el Hospital Clínic de Barcelona, con uveítis asociada a toxoplasmosis ocular activa con el objetivo de identificar posibles patrones clínicos y analíticos característicos de estas poblaciones. Asimismo, se han determinado los factores predictores de los casos con riesgo de complicaciones oculares o de mal pronóstico visual.

En la muestra obtenida la mayoría de los pacientes eran jóvenes, con una edad media de 34,7 años. La distribución de los episodios de retinocoroiditis toxoplásmica en relación a la edad de los pacientes es similar a la observada en otros estudios.^{61,131} En nuestra serie, un 19,5% presentaron lesiones bilaterales. En estudios previos se ha descrito una gran variabilidad de afectación ocular bilateral por toxoplasmosis, oscilando de un 22 a un 40%, siendo más frecuente en infecciones congénitas.^{61,131} La mayoría de los pacientes presentaron lesiones clásicas de toxoplasmosis, es decir presencia de foco activo con cicatrices coriorretinianas en el mismo ojo, lo que indicaría que la mayoría de nuestros casos serían recurrencias de la enfermedad, hipótesis reforzada por los hallazgos serológicos (solo 6,2% de los casos con positividad para Ig M). Las lesiones primarias sólo se encontraron en un 13,3%. En la mayoría de las series también se describe una alta prevalencia de lesiones recurrentes,³ aunque se han encontrado edades superiores en estos pacientes comparado con los que tienen formas primarias (42,9 vs 26,2 años)⁶¹ a diferencia de nuestros resultados (33,87 vs 34,47, $p > 0,05$). Las formas atípicas son de difícil diagnóstico y suelen aparecer especialmente en pacientes ancianos y/o inmunodeprimidos.⁸¹ En nuestra serie las formas atípicas se hallaron en 7 pacientes (6,2%). En estos casos descartamos otras patologías como infecciones fúngicas, virales o bacterianas, o linfoma intraocular y, en ocasiones, realizamos diversas técnicas diagnósticas invasivas, incluyendo PCR, serología del *T. gondii* en humor acuoso o vítreo, o incluso biopsias retinianas^{44,83} para poder realizar un diagnóstico de confirmación y tratamiento precoz con el objetivo de minimizar la destrucción retiniana que conllevaría a una pérdida de visión irreversible.

Asimismo, muchos de los pacientes presentaron signos inflamatorios oculares severos acompañantes al brote activo, consistiendo en vitreítis $\geq 2+$ en un 42,5%, uveítis anterior $\geq 2+$ en un 34,5% y vasculitis extensa en un 22,1% de ellos. La incidencia de dichos signos fue mayor, de forma estadísticamente significativa, en los pacientes inmigrantes. La presencia de signos inflamatorios sugiere una mayor severidad de la infección en este grupo de pacientes, coincidente

con los resultados obtenidos por Dodds et al.⁸⁰ en los que hallaron una mayor prevalencia y severidad de los signos inflamatorios acompañantes del subgrupo de pacientes sudamericanos respecto a los europeos. Estas diferencias probablemente son debidas a la distinta cepa del *T. gondii* responsable del cuadro. Se han descrito tres cepas principales (I, II, III) y varias formas recombinantes de *T. gondii*, de virulencia y distribución geográfica variable.⁶ La cepa I, junto a las formas recombinantes, se considera como la más virulenta, con mayores niveles de parasitemia.⁷ Estas formas son más prevalentes en los países de los que proviene la población inmigrante de nuestro entorno, por lo que los pacientes del grupo de inmigrantes podrían haber sido infectados por estas cepas más virulentas dando lugar a signos inflamatorios más severos respecto al grupo autóctono.⁸ Por otro lado, existen diferencias entre la seroprevalencia y la tasa de transmisión congénita de toxoplasmosis en los pacientes europeos y de América del Sur.^{18,20}

En nuestro estudio no pudimos demostrar la presencia del parásito en sangre periférica de los pacientes con afectación ocular; o bien porque nuestra técnica no es suficientemente sensible o bien porque el parásito podría quedarse acantonado en el epitelio pigmentario de la retina u otras estructuras oculares, y no circulando en el torrente sanguíneo de los pacientes, siendo por tanto un proceso local y por ello indetectable en sangre periférica. En nuestro estudio utilizamos la técnica de PCR semi-anidada según Pujol-Riqué,¹²⁷ diseñando 3 cebadores específicos que amplificaban un fragmento del gen B1 del parásito. En un estudio previo Pujol-Riqué et al.¹²⁷ detectaron *T. gondii* en 14 de las 16 muestras clínicas (incluyendo líquido amniótico, lavado broncoalveolar, aspirado de médula ósea, biopsia de hígado y en 2 casos sangre periférica) de pacientes embarazadas con infección aguda sistémica, o inmunodeprimidos con toxoplasmosis sistémica. En las 2 muestras clínicas de sangre periférica de 2 pacientes HIV+ con infección aguda sistémica la PCR del *T. gondii* fue positiva. Por tanto, aunque esta técnica se ha probado sensible en casos de infección aguda sistémica podría no serlo en casos de toxoplasmosis ocular recurrente al ser un proceso más localizado y con menor parasitemia. Sin embargo, Figueroa y colaboradores⁹ demostraron que la PCR del gen repetitivo B1 utilizando otros cebadores en pacientes españoles con uveítis asociada a toxoplasmosis ocular recurrente podía detectar el parásito en sangre periférica hasta en el 57% de los casos. Switaj et al.¹³ diseñaron cebadores que amplificaban un fragmento específico del NTS 2 (nontranscribed spacer 2) del parásito, y demostraron exclusivamente el genotipo I de *T. gondii* en sangre periférica en 53 de los 61 pacientes polacos con toxoplasmosis ocular activa, pero no se pudo confirmar la posibilidad de contaminación. Silveira et al.¹⁴ analizaron mediante PCR el gen

SAG 2 (surface antigen 2) del parásito en sangre periférica de 20 pacientes de Brasil, detectando *T. gondii* en los pacientes con infección aguda o crónica, independiente de si presentaban o no afectación ocular.

Por lo que refiere al tipo de inflamación asociada, también se encontró una relación estadísticamente significativa entre la vitreítis y la localización de la lesión activa de la toxoplasmosis. La presencia de foco activo periférico se asoció a mayor tasa de inflamación intraocular severa. Posiblemente este subgrupo de pacientes presenta lesiones activas de mayor tiempo de evolución, a diferencia de los casos con foco activo macular que presentan pérdida de visión de forma precoz por lo que acuden antes al oftalmólogo, sin dar tiempo a que se desarrolle inflamación severa.

En nuestro estudio se evidenciaron formas más agresivas de uveítis, concretamente para el subgrupo de edad avanzada, en el que se encontró un pronóstico visual pobre probablemente explicable por la disminución en la inmunidad celular en este subgrupo de pacientes. Las alteraciones en la inmunidad del huésped tanto en mecanismos innatos como adaptativos podrían incrementar la prevalencia y severidad de la infección, ya que estos cambios afectan a linfocitos, células natural killer, macrófagos, y por tanto a la producción de citoquinas, las cuales se han visto implicadas en las defensas del huésped contra *T. gondii*.⁸⁴

La toxoplasmosis ocular es una de las pocas formas de uveítis que puede cursar con hipertensión ocular durante la fase de inflamación, similar a la uveítis anterior herpética, sarcoidosis, síndrome de Posner-Schlossman, uveítis sifilítica y síndrome de Schwartz-Matuo.¹³²⁻¹³³ Mientras que en nuestra serie tan sólo un 9,7% de los pacientes presentaron hipertensión ocular en el debut, en otros estudios se han reportado tasas del 19%-33%.⁷⁹⁻⁸⁰ Se desconoce la causa de este hallazgo, algunos autores sugieren que se debe a una obstrucción mecánica de la malla trabecular por células inflamatorias, pero otros autores lo descartan ya que existen otras formas de uveítis con marcada inflamación anterior que no asocian hipertensión ocular en el momento del diagnóstico como la enfermedad de Behçet o la uveítis asociada a HLA B27+.^{79,134} En nuestra serie se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la hipertensión ocular y la presencia de células en cámara anterior $\geq 2+$. Además, un porcentaje más elevado (23,8%) de pacientes \geq a 50 años (media de 62 años) presentaron hipertensión ocular relacionada con el episodio activo de la toxoplasmosis, como consecuencia del elevado número de células en cámara anterior, aunque la propia edad avanzada también podría ser de per se un potencial factor contribuidor de la

hipertensión ocular.

La OCT es una prueba complementaria útil en los pacientes con uveítis secundaria a toxoplasmosis. Aunque no es necesaria para el diagnóstico, permite detectar lesiones acompañantes que, en ocasiones, pueden no ser visibles en la funduscopia y que justifican un pronóstico visual pobre, como el edema macular, que fue la complicación vitreoretiniana más frecuente y se halló hasta en el 16,8% de los casos. Esta elevada tasa de incidencia contrasta con la reportada por otros estudios¹⁰⁵ (4,4%) en los que no se practicó OCT de rutina, y que por tanto infradiagnosticaron esta complicación. Por ello, aconsejamos la realización de OCT macular en todos los pacientes con brote activo. Además, algunos autores incluso sugieren que pueden caracterizarse y hallarse patrones específicos de las lesiones de retinocoroiditis toxoplásmica (activas vs. inactivas y típicas vs. atípicas)^{89,92} como encontramos en nuestros pacientes. Sin embargo, en ocasiones, pruebas más invasivas como la angiografía fluoresceínica son necesarias para determinar la extensión de las lesiones y valorar otras complicaciones asociadas.⁹⁴

La tasa de recurrencias durante el primer año de seguimiento de nuestros pacientes fue del 10,3%, siendo menor a la recogida en pacientes europeos en un estudio previo¹³⁵ que fue del 21% en el primer año y 27% en el segundo. Según algunos autores⁴ el riesgo de recurrencias de la enfermedad es mayor en el primer año después de un episodio activo de coriorretinitis. Por otra parte, aunque el riesgo de recurrencia disminuye con el tiempo, siempre existe la posibilidad de reactivación, por lo que se aconsejaría seguimiento anual de los pacientes. Además, en un estudio de 5 años de seguimiento recurrieron un 79% de los casos, con un tiempo medio de 3 años (rango de 2 meses a 25 años) entre el episodio inicial y la recurrencia.⁶¹ Asimismo, esta elevada tasa de recurrencias de dicho estudio contrasta con la hallada tanto en el nuestro como en la mayoría de trabajos publicados, y podría ser justificada por el hecho de que hasta un 18% de los pacientes fueron tratados con esteroides sin tratamiento antiparasitario asociado. En diversos estudios se ha descrito que las recurrencias son más frecuentes en los pacientes con edad de infección más tardía.⁴ Se desconoce si las recurrencias se producen por diseminación del parásito que podría quedar acantonado en forma de quistes en las cicatrices coriorretinianas o, menos probable, podría tratarse de reinfecciones del huésped.²

Hemos podido constatar como la uveítis toxoplásmica sigue causando secuelas visuales importantes, ya que en nuestra serie hasta un 26,5% de los pacientes presentaron una agudeza visual inferior a 0,1. Estos porcentajes son comparables a los descritos en series recientes que han

publicado entre un 24-38% de los pacientes con visiones inferiores a 0,1.⁶¹ El mal pronóstico visual se debe, en muchos pacientes, a la alta incidencia de complicaciones oculares. Hasta un 44,2% de los ojos de nuestra serie presentaron alguna complicación siendo la más frecuente el edema macular, seguido por la membrana epirretiniana, el desprendimiento de retina y la opacidad vítrea persistente, como también se describió en el estudio de Bosch-Driessen et al.⁶¹ Requirieron de cirugía vitreoretiniana 19 ojos, lo que representa un 16,8% de toda la muestra. Diversos autores han sugerido que las membranas epirretinianas secundarias a uveítis crónicas presentan un pronóstico visual pobre tras la cirugía de vitrectomía¹³⁶ pero en nuestra serie los pacientes intervenidos presentaron una mejoría significativa funcional y anatómica en el postoperatorio. La inflamación severa del vítreo de los pacientes con toxoplasmosis ocular podría conllevar a una licuefacción vítrea y causar desprendimiento de retina traccional y regmatógeno, siendo ésta una complicación frecuente, sobre todo si se presentan factores de riesgo como degeneraciones retinianas miópicas. En nuestra serie se hallaron membranas neovasculares coroideas en un 5,3% de los casos, probablemente producidas por una disrupción de la membrana de Bruch en el área de coriorretinitis necrotizante, ya que en todos los casos la neovascularización coroidea se localizaba adyacente al área de la cicatriz coriorretiniana.

Las citoquinas constituyen una familia de pequeñas proteínas capaces de dirigir de forma selectiva la adhesión y migración de los leucocitos hacia las zonas de inflamación.¹³⁷ A pesar de que existen algunos estudios que describen el papel de las quimioquinas en el control de la infección de *T. gondii*,¹³⁸⁻¹⁴⁰ existen controversias en el papel de las citoquinas circulantes y si podrían utilizarse como marcadoras de la actividad de la enfermedad y/o pronóstico ocular. En diversos estudios se ha demostrado que los niveles de citoquinas en humor acuoso se correlacionan con los del suero en pacientes con uveítis.^{53,141} En el presente estudio se analizó el perfil de citoquinas plasmáticas de los pacientes con toxoplasmosis ocular y se comparó con sujetos controles; demostrándose que la toxoplasmosis ocular activa se asociaba con niveles plasmáticos inferiores de CCL2 comparado con los sujetos controles y los pacientes con formas inactivas. CCL-2 es un mediador proinflamatorio implicado en la recaptación de una población particular de monocitos Gr-1+ que son capaces de lisar *T. gondii* y otros microorganismos intracelulares.¹⁴² Por tanto, los niveles bajos de CCL2 impedirían la recaptación de dichos monocitos, potenciando la replicación de los taquizoítos del *T. gondii*, y por tanto favoreciendo la reactivación de la toxoplasmosis ocular. En un estudio reciente¹⁴³ se demostró que los taquizoítos del *T. gondii* modulan negativamente la síntesis de CCL2

en cultivos de células mononucleadas de sangre periférica, lo que podría constituir un mecanismo de escape del parásito. Nuestros hallazgos son diferentes a los de Gonçalves et al.,¹⁴⁴ quienes no encontraron diferencias en los niveles de CCL2 entre los pacientes con toxoplasmosis ocular activa y sujetos controles. Estas diferencias entre los dos estudios podría deberse también a las diferencias en el origen geográfico de los pacientes incluidos y el genotipo del parásito responsable de la infección. En estudios de pacientes con uveítis no infecciosa no se encontraron diferencias o incluso se hallaron niveles superiores en los niveles de CCL2.¹⁴⁵⁻¹⁴⁶ Estos resultados discordantes podrían reflejar los diversos mecanismos inmunológicos implicados en las uveítis infecciosas y no infecciosas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de citoquinas analizadas entre los pacientes con toxoplasmosis ocular y los sujetos controles; evidenciándose variaciones inter-individuales en el perfil de citoquinas.

Por otro lado, se observaron niveles significativamente elevados de TNF- α y G-CSF en el grupo de los pacientes con toxoplasmosis con pronóstico visual pobre. En diversos estudios con pacientes con uveítis activa se han demostrado niveles elevados de TNF- α tanto en humor acuoso como en suero, y los niveles en suero se correlacionaron con el estado de la enfermedad.¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ La producción persistente de TNF- α se asocia con daño del tejido retiniano (a través de la vía de las especies reactivas del oxígeno), potencia la angiogénesis, y altera la barrera hematoocular. Por lo tanto, los niveles elevados de TNF- α podrían conllevar a una inflamación intraocular más severa dando lugar a un pronóstico visual pobre. Del mismo modo, los niveles elevados de G-CSF, implicados en retardar la apoptosis de los neutrófilos,¹⁵¹ podrían prolongar el proceso inflamatorio lo que se traduciría en daño estructural, que daría lugar a un pronóstico visual pobre.

Este estudio nos ha permitido determinar los factores clínicos predictores de los pacientes con riesgo de complicaciones oculares o de mal pronóstico visual. La AV inicial $\leq 0,1$, edad ≥ 50 años o foco activo macular fueron factores predictores de pronóstico visual pobre. La AV inicial $\leq 0,1$ y la vitreítis $\geq 2+$ fueron predictores de necesidad de cirugía ocular. La AV inicial $\leq 0,1$ y el género femenino fueron predictores de complicaciones oculares. Asimismo, nos ha permitido demostrar que los subgrupos de pacientes inmigrantes o de edad más avanzada presentaron inflamación intraocular más severa.

Finalmente, se ha demostrado que los pacientes con toxoplasmosis ocular activa presentan unos niveles plasmáticos de MCP-1/CCL2 inferiores a los de los pacientes controles o con toxoplasmosis ocular inactiva; pudiendo ser por tanto útiles como marcador de la actividad de la

enfermedad ocular. Se ha objetivado que existe una asociación entre los niveles elevados de G-CSF y TNF- α y el pronóstico visual pobre en los pacientes con toxoplasmosis ocular.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son diversas. Por un lado, no pudo ser posible la detección del parásito en sangre periférica, y por tanto el genotipado de las cepas. Este hecho podría haber sido debido a que o bien los pacientes con toxoplasmosis ocular activa no presentaron parasitemia en el momento de la extracción de sangre, o bien nuestra técnica de detección del parásito no es suficientemente sensible. Los niveles de citoquinas plasmáticas son un indicador de la respuesta inmunitaria sistémica, pero no tienen por qué ser extrapolables a la respuesta inmune local (ocular). El riesgo de iatrogenia (catarata, hipotonía, hipema...) que conlleva la toma de muestras intraoculares es una limitación a muchos estudios oftalmológicos. Asimismo, otra limitación de nuestro estudio es el tamaño de la muestra. Aunque los resultados que hemos obtenido tienen suficiente poder estadístico, una n mayor permitiría aumentar la potencia del análisis estadístico y ampliar los resultados obtenidos.

En resumen, consideramos que los datos obtenidos del presente trabajo de investigación tienen una relevancia clínica y un interés práctico. Según nuestros resultados deberíamos considerar pacientes con perfil de riesgo de severidad de la enfermedad a los pacientes con agudeza visual pobre en el debut, género femenino, edad avanzada, vitreítis severa o lesión activa macular. La obtención y el conocimiento de los resultados de este estudio nos permitirán realizar controles más estrictos para poder detectar de forma precoz las complicaciones, y mejorar el pronóstico visual de éstos pudiendo instaurar tratamiento precoz y prolongado. En la actualidad no existen guías de práctica clínica ni consenso en los criterios de introducción y duración del tratamiento sistémico en este tipo de uveítis. Por otro lado, la determinación del perfil de citoquinas plasmáticas nos permitiría profundizar en la investigación de la patogénesis de la toxoplasmosis ocular y proporcionar nuevas dianas terapéuticas. Los niveles plasmáticos inferiores de MCP-1/CCL2 podrían utilizarse como marcador de actividad de la toxoplasmosis ocular.

En consecuencia, la toxoplasmosis ocular en nuestra población tiene unas características clínicas específicas con una alta tasa de secuelas visuales. En un futuro sería interesante la realización de estudios multicéntricos analizando los datos demográficos, clínicos y biológicos que permitan establecer un perfil fiable de riesgo y severidad junto a los predictores hallados en este estudio.

8.CONCLUSIONES

8.CONCLUSIONES

- 1.Los pacientes inmigrantes, edad ≥ 50 años, foco activo periférico presentan mayor tasa de **inflamación intraocular severa**.
- 2.La AV inicial $\leq 0,1$, edad ≥ 50 años o foco activo macular son factores predictores de **pronóstico visual pobre**.
- 3.La AV inicial $\leq 0,1$ y la vitreítis $\geq 2+$ son predictores de necesidad de **cirugía ocular**.
- 4.La AV inicial $\leq 0,1$ y el género femenino son predictores de **complicaciones oculares**.
- 5.No se pudo detectar *T. gondii* en sangre periférica de los pacientes con toxoplasmosis ocular activa o inactiva, sugiriendo que, o bien nuestra técnica no es suficientemente sensible, o bien el parásito se encuentra fundamentalmente en el ojo durante el episodio de toxoplasmosis ocular.
- 6.Los pacientes con toxoplasmosis ocular activa presentan unos niveles plasmáticos de **MCP-1/CCL2** inferiores a los de los pacientes controles o con toxoplasmosis ocular inactiva. Por otro lado, se observan niveles significativamente elevados de **TNF- α** y **G-CSF** en el grupo de los pacientes con toxoplasmosis con pronóstico visual pobre.

9. ANEXO

9.ANEXO

9.1.Tablas

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON TOXOPLASMOSIS OCULAR ACTIVA. COMPARACIÓN ENTRE ORIGEN GEOGRÁFICO Y EDAD DEL DEBUT*

		Sudamericano	Español	p	≥50 años	<50 años	p	TOTAL
Género masculino		10(25,6%)	33(44,6%)	0,066	8(38,1%)	35(38%)	1	43(38,1%)
Edad (años)	Media± SD	30,9(9,6)	36,7(18)		60,5(9,9)	28,8(9,9)		34,7(15,8)
	Mediana (rango)	30[25; 38]	35,5[22;51]	0,206 [§]	57[54; 64]	28,5[21,5;38]	<0,001 [§]	31[24; 42]
Bilateralidad		7(17,9%)	15(20,3%)	1	3(14,3%)	19(20,7%)	0,761	22(19,5%)
Episodio	Primario	7(17,9%)	8(10,8%)	0,382	2(9,5%)	13(14,1%)	0,733	15(13,3%)
	Recurrente	32(82,1%)	66(89,2%)		19(90,5%)	79(85,9%)		98(86,7%)
Lesión	Típica	36(92,3%)	70(94,6%)	0,691	20(95,2%)	86(93,5%)	1	106(93,8%)
	Atípica	3(7,7%)	4(5,4%)		1(4,8%)	6(6,5%)		7(6,2%)
Localización	Macular	10(25,6%)	24(32,4%)	0,522	9(42,9%)	25(27,2%)	0,19	34(30,1%)
	Posterior	15(38,5%)	15(20,3%)	0,045	3(14,3%)	27(29,3%)	0,184	30(26,5%)
	Periférica	14(35,9%)	35(47,3%)	0,319	9(42,9%)	40(43,5%)	1	49(43,4%)
Inflamación	CCA ≥2+	21(53,8%)	18(24,3%)	0,003	13(61,9%)	26(28,3%)	0,005	39(34,5%)
	CV ≥2+	25(64,1%)	23(31,1%)	0,001	12(57,1%)	36(39,1%)	0,149	48(42,5%)
	Vasculitis	14(35,9%)	11(14,9%)	0,016	4(19%)	21(22,8%)	1	25(22,1%)
HTO		4 (10,3%)	7 (9,5%)	1	5 (23,8%)	6(6,5%)	0,03	11 (9,7%)

*Los resultados se muestran en mediana [percentil 25 y 75] para las variables cuantitativas, y en frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas. § Test U Mann-Whitney, el resto de los valores de p se han calculado mediante el test exacto de Fisher. CCA: células en cámara anterior, CV: células en vítreo, HTO: hipertensión ocular.

TABLA 5. PRONÓSTICO VISUAL EN TOXOPLASMOSIS OCULAR*

		Sudamericano	Español	p	<50 años	≥50 años	p	TOTAL
AV inicial	≤0,1	16(41%)	27(36,5%)	0,686	33 (35,9%)	10(47,6%)	0,33	43(38,1%)
	>0,5	13(33,3%)	24(32,4%)	1	33(35,9%)	4(19%)	0,198	37(32,7%)
AV final	≤0,1	11(28,2%)	19(25,7%)	0,824	20(21,7%)	10(47,6%)	0,026	30(26,5%)
	>0,5	16(41%)	35(47,3%)	0,556	45(48,9%)	6(28,6%)	0,144	51(45,1%)
Cambio AV	>2 líneas	7(17,9%)	26(35,1%)	0,081	26(28,3%)	7(33,3%)	0,791	33(29,2%)
	≤2 líneas	32(82,1%)	48(64,9%)		66(71,7%)	14(66,7%)		80(70,8%)

*Los resultados se muestran en frecuencias absolutas y porcentajes. Los valores de p se han calculado mediante el Test exacto de Fisher.

AV: Agudeza Visual

TABLA 6. COMPLICACIONES DE LA TOXOPLASMOSIS OCULAR*

	Sudamericano	Español	p	≥50 años	<50 años	p	TOTAL
MER	4 (10,3%)	9(12,2%)	1	1(4,8%)	12(13%)	0,456	13(11,5%)
EMQ	2 (5,1%)	6(8,1%)	0,712	0(0%)	8(8,7%)	0,348	8(7,1%)
STVM	1 (2,6%)	2 (2,7%)	1	1(4,8%)	2(2,2%)	0,464	3(2,7%)
OVP	5(12,8%)	3(4,1%)	0,122	3(14,3%)	5(5,4%)	0,166	8(7,1%)
DRE	8(20,5%)	3(4,1%)	0,008	0(0%)	11(12%)	0,213	11(9,7%)
Desgarros retina	0(0%)	5(6,8%)	0,162	1(4,8%)	4(4,3%)	1	5(4,4%)
DRR o DRT	1(2,6%)	7(9,5%)	0,259	3(14,3%)	5(5,4%)	0,166	8(7,1%)
NVC	0(0%)	6(8,1%)	0,091	1(4,8%)	5(5,4%)	1	6(5,3%)
NV retina o papilar	1(2,6%)	1(1,4%)	1	0(0%)	2(2,2%)	1	2 (1,8%)
HV	2(5,1%)	3(4,1%)	1	0(0%)	5(5,4%)	0,582	5(4,4%)
Catarata	5 (12,8%)	2(2,7%)	0,047	0(0%)	7(7,6%)	0,345	7(6,2%)

*Los resultados se muestran en frecuencias absolutas y porcentajes. Los valores de p se han calculado mediante el Test exacto de Fisher. MER: membrana epirretiniana; EMQ: edema macular quístico, STVM: síndrome de tracción vitreomacular; OVP: opacidad vítrea persistente; DRE: desprendimiento de retina exudativo; DRR: desprendimiento de retina regmatógeno; DRT: desprendimiento de retina traccional; NVC: neovascularización coroidea; NV; neovascularización; HV: hemorragia vítrea.

TABLA 8. ASOCIACIÓN ENTRE LA INFLAMACIÓN SEVERA EN EL DEBUT Y LOS FACTORES DEL HUÉSPED Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA TOXOPLASMOSIS*

		Células en cámara anterior $\geq 2+$			Células en vítreo $\geq 2+$		
		No	Si	P	No	Si	P
Origen geográfico	Sudamericano	18(24,3%)	21(53,8%)	0,003	14(21,5%)	25(52,1%)	0,001
	Español	56(75,7%)	18(46,2%)		51(78,5%)	23(47,9%)	
Género Masculino	Si	29(39,2%)	14(35,9%)	0,839	28(43,1%)	15(31,3%)	0,242
	No	45(60,8%)	25(64,1%)		37(56,9%)	33(68,8%)	
Edad	≥ 50 años	8(10,8%)	13(33,3%)	0,005	9(13,8%)	12(25%)	0,149
	< 50 años	66(89,2%)	26(66,7%)		56(86,2%)	36(75%)	
Episodio	Primario	7(9,5%)	7(18,4%)	0,228	5(7,7%)	9(19,1%)	0,087
	Recurrente	67(90,5%)	31(81,6%)		60(92,3%)	38(80,9%)	
Tipo	Típico	4 (5,4%)	3 (7,7%)	0,691	4 (6,2%)	3 (6,3%)	1,000
	Atípico	70 (94,6%)	36 (92,3%)		61(93,8%)	45 (93,8%)	
Localización	Macular	22(29,7%)	12(30,8%)	1,000	26(40%)	8(16,7%)	0,012
	Posterior	18(24,3%)	12 (30,8%)	0,505	16(24,6%)	14(29,2%)	0,668
	Periférico	34(45,9%)	15(38,5%)	0,55	23(35,4%)	26(54,2%)	0,046
Hipertensión intraocular		4(5,4%)	7(17,9%)	0,046	7(10,8%)	4(8,3%)	0,757

* Los resultados se muestran en frecuencias absolutas y porcentajes. Los valores de p se han calculado mediante el Test exacto de Fisher.

TABLA 9. PREDICTORES DE PRONÓSTICO VISUAL POBRE, COMPLICACIONES OCULARES Y CIRUGÍA EN LA TOXOPLASMOSIS OCULAR*

		AV final $\leq 0,1$		Complicaciones		Cirugía	
		OR 95% IC	p	OR 95% IC	P	OR 95% IC	P
Origen geográfico (Sud Americano)		1,14 (0,48; 2,72)	0,772	0,82 (0,37; 1,79)	0,617	0,53 (0,18; 1,59)	0,258
Edad (≥ 50 años)		3,27 (1,22; 8,8)	0,019	0,93 (0,36; 2,43)	0,887	1,48 (0,47; 4,64)	0,497
Género (femenino)		0,61 (0,26; 1,43)	0,259	0,4 (0,18; 0,87)	0,021	0,62 (0,24; 1,6)	0,320
Diagnóstico clínico (Recurrente)		2,4 (0,5; 11,42)	0,271	0,54 (0,17; 1,67)	0,285	2,43 (0,80; 7,40)	0,118
Tipo de lesión (Típica)		2,26 (0,26; 19,59)	0,459	0,58 (0,12; 2,7)	0,483	NA	NA
AV inicial $\leq 0,1$		63,47 (13,61; 295,94)	<0,001	2,14 (0,99; 4,63)	0,050	7,7 (2,56; 23,14)	<0,001
Localización	Macular	69,6 (8,31; 583,1)	<0,001	0,78 (0,29; 2,08)	0,617	1,54 (0,44; 5,34)	0,498
	Periférica	3,3 (0,37; 29,67)	0,288	0,51 (0,2; 1,28)	0,150	0,98 (0,29; 3,31)	0,968
Inflamación	Células CA $\geq 2+$	1,68 (0,71; 3,95)	0,238	1,32 (0,6; 2,87)	0,488	1,55 (0,59; 4,08)	0,375
	Células vítreo $\geq 2+$	0,87 (0,37; 2,04)	0,749	2,02 (0,95; 4,31)	0,070	2,65 (1; 7,02)	0,050

*AV: agudeza visual; CA: cámara anterior; IC: Intervalo Confianza; OR: Odds ratio; NA: No aplicable.

10.BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez G, Rey A & Adan A. [Clinical features of ocular toxoplasmosis in an immigrant population in the Barcelona area: Study of 22 patients]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85:202-208.
2. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:973-988.
3. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:1-17.
4. Holland GN, Crespi CM, ten Dam-van Loon N, *et al*. Analysis of recurrence patterns associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:1007-1013.
5. Levine ND. Protozoan parasites of nonhuman primates as zoonotic agents. *Lab Anim Care*. 1970;20:377-382.
6. Howe DK & Sibley LD. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *J Infect Dis*. 1995;172:1561-1566.
7. Saeij JP, Boyle JP & Boothroyd JC. Differences among the three major strains of *Toxoplasma gondii* and their specific interactions with the infected host. *Trends Parasitol*. 2005;21:476-481.
8. Fuentes I, Rubio JM, Ramirez C & Alvar J. Genotypic characterization of *Toxoplasma gondii* strains associated with human toxoplasmosis in Spain: direct analysis from clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2001;39:1566-1570.
9. Figueroa MS, Bou G, Marti-Belda P, Lopez-Velez R & Guerrero A. Diagnostic value of polymerase chain reaction in blood and aqueous humor in immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis. *Retina*. 2000;20:614-619.
10. Fekkar A, Ajzenberg D, Bodaghi B, *et al*. Direct genotyping of *Toxoplasma gondii* in ocular fluid samples from 20 patients with ocular toxoplasmosis: predominance of type II in France. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1513-1517.
11. Grigg ME, Ganatra J, Boothroyd JC & Margolis TP. Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2001;184:633-639.
12. Vallochi AL, Muccioli C, Martins MC, *et al*. The genotype of *Toxoplasma gondii* strains causing ocular toxoplasmosis in humans in Brazil. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:350-351.
13. Switaj K, Master A, Borkowski PK, *et al*. Association of ocular toxoplasmosis with type I

- Toxoplasma gondii strains: direct genotyping from peripheral blood samples. *J Clin Microbiol.* 2006;44:4262-4264.
14. Silveira C, Vallochi AL, Rodrigues da Silva U, *et al.* Toxoplasma gondii in the peripheral blood of patients with acute and chronic toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:396-400.
 15. Lagardere B & Gentilini M. [The toxoplasmosis cycle]. *Nouv Presse Med.* 1973;2:1600.
 16. Montoya JG & Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet.* 2004;363:1965-1976.
 17. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, *et al.* Toxoplasma gondii infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol.* 2001;154:357-365.
 18. Silveira C, Belfort R, Jr., Burnier M, Jr. & Nussenblatt R. Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. *Am J Ophthalmol.* 1988;106:362-364.
 19. Jeannel D, Niel G, Costagliola D, *et al.* Epidemiology of toxoplasmosis among pregnant women in the Paris area. *Int J Epidemiol.* 1988;17:595-602.
 20. Guerra Garcia C & Fernandez Sampedro J. [Seroprevalence of Toxoplasma gondii in pregnant women]. *Aten Primaria.* 1995;16:151-153.
 21. Munoz Batet C, Guardia Llobet C, Juncosa Morros T, *et al.* [Toxoplasmosis and pregnancy. Multicenter study of 16,362 pregnant women in Barcelona]. *Med Clin (Barc).* 2004;123:12-16.
 22. Onadeko MO, Joynson DH & Payne RA. The prevalence of Toxoplasma infection among pregnant women in Ibadan, Nigeria. *J Trop Med Hyg.* 1992;95:143-145.
 23. Llorenc Belles V, Adan Civera A, Espinosa Garriga G, *et al.* [Uveitis diagnosis characterization at a referral centre in the area of Barcelona, Spain.]. *Med Clin (Barc).* 2011;
 24. Perkins ES. Ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol.* 1973;57:1-17.
 25. Gilbert RE & Stanford MR. Is ocular toxoplasmosis caused by prenatal or postnatal infection? *Br J Ophthalmol.* 2000;84:224-226.
 26. Mets MB, Holfels E, Boyer KM, *et al.* Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 1997;123:1-16.
 27. Delair E, Monnet D, Grabar S, *et al.* Respective roles of acquired and congenital infections in presumed ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:851-855.
 28. Tenter AM, Heckeroth AR & Weiss LM. Toxoplasma gondii: from animals to humans. *Int J Parasitol.* 2000;30:1217-1258.
 29. Sacks JJ, Roberto RR & Brooks NF. Toxoplasmosis infection associated with raw goat's

- milk. *JAMA*. 1982;248:1728-1732.
30. Bowie WR, King AS, Werker DH, *et al.* Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. The BC Toxoplasma Investigation Team. *Lancet*. 1997;350:173-177.
 31. Bahia-Oliveira LM, Jones JL, Azevedo-Silva J, *et al.* Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:55-62.
 32. Akstein RB, Wilson LA & Teutsch SM. Acquired toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 1982;89:1299-1302.
 33. Jones JL, Dargelas V, Roberts J, *et al.* Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009;49:878-884.
 34. Wong SY & Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis*. 1994;18:853-861; quiz 862.
 35. Shulman IA & Appleman MD. Transmission of parasitic and bacterial infections through blood transfusion within the U.S. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1991;28:447-459.
 36. Singer MA, Hagler WS & Grossniklaus HE. *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis after liver transplantation. *Retina*. 1993;13:40-45.
 37. Roberts F, Mets MB, Ferguson DJ, *et al.* Histopathological features of ocular toxoplasmosis in the fetus and infant. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:51-58.
 38. Burnett AJ, Shortt SG, Isaac-Renton J, *et al.* Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak. *Ophthalmology*. 1998;105:1032-1037.
 39. Guerina NG. Congenital infection with *Toxoplasma gondii*. *Pediatr Ann*. 1994;23:138-142, 147-151.
 40. Jara M, Hsu HW, Eaton RB & Demaria A, Jr. Epidemiology of congenital toxoplasmosis identified by population-based newborn screening in Massachusetts. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1132-1135.
 41. McAuley J, Boyer KM, Patel D, *et al.* Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis*. 1994;18:38-72.
 42. Pereira-Chiocola VL, Vidal JE & Su C. *Toxoplasma gondii* infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Future Microbiol*. 2009;4:1363-1379.
 43. Deschenes J, Murray PI, Rao NA & Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16:1-2.

44. Garweg JG, de Groot-Mijnes JD & Montoya JG. Diagnostic approach to ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011;19:255-261.
45. Ongkosuwito JV, Bosch-Driessen EH, Kijlstra A & Rothova A. Serologic evaluation of patients with primary and recurrent ocular toxoplasmosis for evidence of recent infection. *Am J Ophthalmol.* 1999;128:407-412.
46. Desmots G. Definitive serological diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol.* 1966;76:839-851.
47. Ronday MJ, Ongkosuwito JV, Rothova A & Kijlstra A. Intraocular anti-Toxoplasma gondii IgA antibody production in patients with ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:294-300.
48. De Groot-Mijnes JD, Rothova A, Van Loon AM, *et al.* Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:313-318.
49. Fardeau C, Romand S, Rao NA, *et al.* Diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis with atypical clinical features. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:196-203.
50. Montoya JG, Parmley S, Liesenfeld O, Jaffe GJ & Remington JS. Use of the polymerase chain reaction for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology.* 1999;106:1554-1563.
51. Bou G, Figueroa MS, Marti-Belda P, Navas E & Guerrero A. Value of PCR for detection of Toxoplasma gondii in aqueous humor and blood samples from immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3465-3468.
52. Kasper LH & Khan IA. Antigen-specific CD8⁺ T cells protect against lethal toxoplasmosis in mice infected with Neospora caninum. *Infect Immun.* 1998;66:1554-1560.
53. Lahmar I, Abou-Bacar A, Abdelrahman T, *et al.* Cytokine profiles in toxoplasmic and viral uveitis. *J Infect Dis.* 2009;199:1239-1249.
54. Gross U, Kempf MC, Seeber F, *et al.* Reactivation of chronic toxoplasmosis: is there a link to strain-specific differences in the parasite? *Behring Inst Mitt.* 1997;97-106.
55. Gazzinelli RT, Wysocka M, Hieny S, *et al.* In the absence of endogenous IL-10, mice acutely infected with Toxoplasma gondii succumb to a lethal immune response dependent on CD4⁺ T cells and accompanied by overproduction of IL-12, IFN-gamma and TNF-alpha. *J Immunol.* 1996;157:798-805.
56. Gomez-Marin JE, Valere A, Bonhomme A, *et al.* Interferon-gamma signal transduction during parasite infection: modulation of MAP kinases in the infection of human monocyte

- cells (THP1) by *Toxoplasma gondii*. *Parasite Immunol.* 1998;20:631-635.
57. Lin LL, Wartmann M, Lin AY, *et al.* cPLA2 is phosphorylated and activated by MAP kinase. *Cell.* 1993;72:269-278.
58. Cordeiro CA, Moreira PR, Andrade MS, *et al.* Interleukin-10 gene polymorphism (-1082G/A) is associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:1979-1982.
59. Cordeiro CA, Moreira PR, Costa GC, *et al.* Interleukin-1 gene polymorphisms and toxoplasmic retinochoroiditis. *Mol Vis.* 2008;14:1845-1849.
60. Nussenblatt RB, Mittal KK, Fuhrman S, Sharma SD & Palestine AG. Lymphocyte proliferative responses of patients with ocular toxoplasmosis to parasite and retinal antigens. *Am J Ophthalmol.* 1989;107:632-641.
61. Bosch-Driessen LE, Berendschot TT, Ongkosuwito JV & Rothova A. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology.* 2002;109:869-878.
62. Mets MB, Holfels E, Boyer KM, *et al.* Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 1996;122:309-324.
63. Yang P, Das PK & Kijlstra A. Localization and characterization of immunocompetent cells in the human retina. *Ocul Immunol Inflamm.* 2000;8:149-157.
64. de Souza EC & Casella AM. Clinical and tomographic features of macular punctate outer retinal toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:1390-1394.
65. Holland GN, Muccioli C, Silveira C, *et al.* Intraocular inflammatory reactions without focal necrotizing retinochoroiditis in patients with acquired systemic toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 1999;128:413-420.
66. Webb RM, Tabbara KF & O'Connor GR. Retinal vasculitis in ocular toxoplasmosis in nonhuman primates. *Retina.* 1984;4:182-188.
67. Newman PE, Ghosheh R, Tabbara KF, O'Connor GR & Stern W. The role of hypersensitivity reactions to toxoplasma antigens in experimental ocular toxoplasmosis in nonhuman primates. *Am J Ophthalmol.* 1982;94:159-164.
68. Banta JT, Davis JL & Lam BL. Presumed toxoplasmic anterior optic neuropathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2002;10:201-211.
69. Fish RH, Hoskins JC & Kline LB. Toxoplasmosis neuroretinitis. *Ophthalmology.* 1993;100:1177-1182.
70. Theodossiadis P, Kokolakis S, Ladas I, *et al.* Retinal vascular involvement in acute

- toxoplasmic retinochoroiditis. *Int Ophthalmol*. 1995;19:19-24.
71. Kucukerdonmez C, Yilmaz G & Akova YA. Branch retinal arterial occlusion associated with toxoplasmic chorioretinitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2004;12:227-231.
72. Ito T, Furukawa H, Watanabe N, *et al*. A right subclavian artery as the last branch of the aortic arch. *Fukushima J Med Sci*. 1976;23:35-38.
73. Sugin SL, Henderly DE, Friedman SM, Jampol LM & Doyle JW. Unilateral frosted branch angiitis. *Am J Ophthalmol*. 1991;111:682-685.
74. Kleiner RC, Kaplan HJ, Shakin JL, *et al*. Acute frosted retinal periphlebitis. *Am J Ophthalmol*. 1988;106:27-34.
75. Ysasaga JE & Davis J. Frosted branch angiitis with ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1260-1261.
76. Oh J, Huh K & Kim SW. Recurrent secondary frosted branch angiitis after toxoplasmosis vasculitis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83:115-117.
77. Hayashi S, Kim MK & Belfort R, Jr. White-centered retinal hemorrhages in ocular toxoplasmosis. *Retina*. 1997;17:351-352.
78. O'Connor GR. Ocular toxoplasmosis. *Trans New Orleans Acad Ophthalmol*. 1983;31:108-121.
79. Westfall AC, Lauer AK, Suhler EB & Rosenbaum JT. Toxoplasmosis retinochoroiditis and elevated intraocular pressure: a retrospective study. *J Glaucoma*. 2005;14:3-10.
80. Dodds EM, Holland GN, Stanford MR, *et al*. Intraocular inflammation associated with ocular toxoplasmosis: relationships at initial examination. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:856-865 e852.
81. Smith JR & Cunningham ET, Jr. Atypical presentations of ocular toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13:387-392.
82. Balansard B, Bodaghi B, Cassoux N, *et al*. Necrotising retinopathies simulating acute retinal necrosis syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:96-101.
83. Adan A, Sole M, Mateo C, Jean AS & Alforja S. Cytologic identification of *Toxoplasma gondii* from subretinal aspirate. *Acta Ophthalmol*. 2010;
84. Labalette P, Delhaes L, Margaron F, Fortier B & Rouland JF. Ocular toxoplasmosis after the fifth decade. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:506-515.
85. Johnson MW, Greven GM, Jaffe GJ, Sudhalkar H & Vine AK. Atypical, severe toxoplasmic

- retinochoroiditis in elderly patients. *Ophthalmology*. 1997;104:48-57.
86. Moshfeghi DM, Dodds EM, Couto CA, *et al*. Diagnostic approaches to severe, atypical toxoplasmosis mimicking acute retinal necrosis. *Ophthalmology*. 2004;111:716-725.
87. Rodgers CA & Harris JR. Ocular toxoplasmosis in HIV infection. *Int J STD AIDS*. 1996;7:307-309.
88. Holland GN. Ocular toxoplasmosis in the immunocompromised host. *Int Ophthalmol*. 1989;13:399-402.
89. Monnet D, Averous K, Delair E & Brezin AP. Optical coherence tomography in ocular toxoplasmosis. *Int J Med Sci*. 2009;6:137-138.
90. Diniz B, Regatieri C, Andrade R & Maia A. Evaluation of spectral domain and time domain optical coherence tomography findings in toxoplasmic retinochoroiditis. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:645-650.
91. Garg S, Mets MB, Bearely S & Mets R. Imaging of congenital toxoplasmosis macular scars with optical coherence tomography. *Retina*. 2009;29:631-637.
92. Orefice JL, Costa RA, Campos W, *et al*. Third-generation optical coherence tomography findings in punctate retinal toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:503-505.
93. Benevento JD, Jager RD, Noble AG, *et al*. Toxoplasmosis-associated neovascular lesions treated successfully with ranibizumab and antiparasitic therapy. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:1152-1156.
94. Atmaca LS, Simsek T, Atmaca Sonmez P & Sonmez K. Fluorescein and indocyanine green angiography in ocular toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:1688-1691.
95. Vasconcelos-Santos DV, Dodds EM & Orefice F. Review for disease of the year: differential diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19:171-179.
96. Arun V, Noble AG, Latkany P, *et al*. Cataracts in congenital toxoplasmosis. *J AAPOS*. 2007;11:551-554.
97. Mauget-Faysse M, Mimoun G, Ruiz-Moreno JM, *et al*. Verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Retina*. 2006;26:396-403.
98. Rouvas A, Petrou P, Douvali M, *et al*. Intravitreal ranibizumab for the treatment of inflammatory choroidal neovascularization. *Retina*. 2011;31:871-879.
99. Ben Yahia S, Herbort CP, Jenzeri S, *et al*. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as primary and

- rescue treatment for choroidal neovascularization secondary to ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol*. 2008;28:311-316.
100. Adan A, Mateo C & Wolley-Dod C. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:386-387.
101. Cordero-Coma M, Perez E, Calleja S & Garcia Ruiz de Morales JM. [Toxoplasmic retinochoroiditis: relapse vs choroidal neovascular membrane]. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2010;85:410-413.
102. Gentile RC, Berinstein DM, Oppenheim R & Walsh JB. Retinal vascular occlusions complicating acute toxoplasmic retinochoroiditis. *Can J Ophthalmol*. 1997;32:354-358.
103. Williamson TH & Meyer PA. Branch retinal artery occlusion in toxoplasma retinochoroiditis. *Br J Ophthalmol*. 1991;75:253.
104. Scherrer J, Iliev ME, Halberstadt M, Kodjikian L & Garweg JG. Visual function in human ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:233-236.
105. de-la-Torre A, Lopez-Castillo CA & Gomez-Marin JE. Incidence and clinical characteristics in a Colombian cohort of ocular toxoplasmosis. *Eye (Lond)*. 2009;23:1090-1093.
106. Friedmann CT & Knox DL. Variations in recurrent active toxoplasmic retinochoroiditis. *Arch Ophthalmol*. 1969;81:481-493.
107. London NJ, Hovakimyan A, Cubillan LD, Siverio CD, Jr. & Cunningham ET, Jr. Prevalence, clinical characteristics, and causes of vision loss in patients with ocular toxoplasmosis. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21:811-819.
108. Bosch-Driessen EH & Rothova A. Recurrent ocular disease in postnatally acquired toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:421-425.
109. Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, *et al*. Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:375-384.
110. Bosch-Driessen LH, Plaisier MB, Stilma JS, Van der Lelij A & Rothova A. Reactivations of ocular toxoplasmosis after cataract extraction. *Ophthalmology*. 2002;109:41-45.
111. de-la-Torre A, Stanford M, Curi A, Jaffe GJ & Gomez-Marin JE. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19:314-320.
112. Stanford MR & Gilbert RE. Treating ocular toxoplasmosis: current evidence. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104:312-315.
113. Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, *et al*. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of

- ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2005;112:1876-1882.
114. Opremcak EM, Scales DK & Sharpe MR. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 1992;99:920-925.
115. Holland GN. Prospective, randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole vs. pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis: discussion. *Ophthalmology*. 2005;112:1882-1884.
116. Sobrin L, Kump LI & Foster CS. Intravitreal clindamycin for toxoplasmic retinochoroiditis. *Retina*. 2007;27:952-957.
117. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS, *et al.* A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:34-40.
118. Pearson PA, Piracha AR, Sen HA & Jaffe GJ. Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients. *Ophthalmology*. 1999;106:148-153.
119. Silveira C, Belfort R, Jr., Muccioli C, *et al.* The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:41-46.
120. Bosch-Driessen LH, Karimi S, Stilma JS & Rothova A. Retinal detachment in ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2000;107:36-40.
121. Adan A, Giralt J, Alvarez G, *et al.* Pars plana vitrectomy for vitreoretinal complications of ocular toxoplasmosis. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:1039-1043.
122. Eugenio Faria EAT, Garcia C, Morais F & Muccioli C. Twenty-five gauge vitrectomy for vitreous opacities secondary to ocular toxoplasmosis. *Acta Ophthalmol*. 2011;89:e538-540.
123. Hill D & Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:634-640.
124. Lopez-Castillo CA & de-la-Torre A. [Definition of acquired toxoplasmosis infection: when is it congenital or acquired?]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011;86:224-225.
125. Alvarez G, Rey A & Adan A. [Author's reply]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011;86:225-226.
126. Khairallah M. Are the Standardization of the Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group criteria for codifying the site of inflammation appropriate for all uveitis problems? Limitations of the SUN Working Group classification. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18:2-4.
127. Pujol-Rique M, Derouin F, Garcia-Quintanilla A, *et al.* Design of a one-tube hemi-nested PCR for detection of *Toxoplasma gondii* and comparison of three DNA purification

- methods. *J Med Microbiol.* 1999;48:857-862.
128. Menotti J, Garin YJ, Thulliez P, *et al.* Evaluation of a new 5'-nuclease real-time PCR assay targeting the *Toxoplasma gondii* AF146527 genomic repeat. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:363-368.
129. Rey A, Llorenc V, Pelegrin L, *et al.* Clinical pattern of toxoplasmic retinochoroiditis in a spanish referral center. *Ophthalmologica.* 2013;229:173-178.
130. Rey A, Molins B, Llorenc V, *et al.* Cytokine profiling reveals decreased serum levels of CCL2 in active ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol.* 2013;
131. Atmaca LS, Simsek T & Batioglu F. Clinical features and prognosis in ocular toxoplasmosis. *Jpn J Ophthalmol.* 2004;48:386-391.
132. Moorthy RS, Mermoud A, Baerveldt G, *et al.* Glaucoma associated with uveitis. *Surv Ophthalmol.* 1997;41:361-394.
133. Panek WC, Holland GN, Lee DA & Christensen RE. Glaucoma in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol.* 1990;74:223-227.
134. Moorthy R & Thorley-Lawson DA. Processing of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein p63/LMP. *J Virol.* 1990;64:829-837.
135. Garweg JG, Scherrer JN & Halberstadt M. Recurrence characteristics in European patients with ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1253-1256.
136. Kiryu J, Kita M, Tanabe T, *et al.* Pars plana vitrectomy for epiretinal membrane associated with sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol.* 2003;47:479-483.
137. Murdoch C & Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. *Blood.* 2000;95:3032-3043.
138. Calabrese KS, Tedesco RC, Zaverucha do Valle T & Barbosa HS. Serum and aqueous humour cytokine response and histopathological alterations during ocular *Toxoplasma gondii* infection in C57BL/6 mice. *Micron.* 2008;39:1335-1341.
139. Knight BC, Brunton CL, Modi NC, Wallace GR & Stanford MR. The effect of *Toxoplasma gondii* infection on expression of chemokines by rat retinal vascular endothelial cells. *J Neuroimmunol.* 2005;160:41-47.
140. Norose K, Kikumura A, Luster AD, Hunter CA & Harris TH. CXCL10 is required to maintain T-cell populations and to control parasite replication during chronic ocular toxoplasmosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:389-398.
141. Lacomba MS, Martin CM, Chamond RR, *et al.* Aqueous and serum interferon gamma,

- interleukin (IL) 2, IL-4, and IL-10 in patients with uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:768-772.
142. Robben PM, LaRegina M, Kuziel WA & Sibley LD. Recruitment of Gr-1+ monocytes is essential for control of acute toxoplasmosis. *J Exp Med*. 2005;201:1761-1769.
143. Rezende-Oliveira K, Silva NM, Mineo JR & Rodrigues Junior V. Cytokines and chemokines production by mononuclear cells from parturient women after stimulation with live *Toxoplasma gondii*. *Placenta*. 2012;33:682-687.
144. Goncalves RM, Rodrigues DH, Camargos da Costa AM, *et al*. Increased serum levels of CXCL8 chemokine in acute toxoplasmic retinochoroiditis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:871-876.
145. Miyazawa I, Abe T, Narikawa K, *et al*. Chemokine profile in the cerebrospinal fluid and serum of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Neuroimmunol*. 2005;158:240-244.
146. Wallace GR, Farmer I, Church A, Graham EM & Stanford MR. Serum levels of chemokines correlate with disease activity in patients with retinal vasculitis. *Immunol Lett*. 2003;90:59-64.
147. Ahn JK, Yu HG, Chung H & Park YG. Intraocular cytokine environment in active Behcet uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:429-434.
148. Khera TK, Dick AD & Nicholson LB. Mechanisms of TNFalpha regulation in uveitis: focus on RNA-binding proteins. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29:610-621.
149. Ozdamar Y, Berker N, Bahar G, *et al*. Inflammatory mediators and posterior segment involvement in ocular Behcet disease. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:998-1003.
150. Santos Lacombe M, Marcos Martin C, Gallardo Galera JM, *et al*. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res*. 2001;33:251-255.
151. Channon JY, Miselis KA, Minns LA, Dutta C & Kasper LH. *Toxoplasma gondii* induces granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor secretion by human fibroblasts: implications for neutrophil apoptosis. *Infect Immun*. 2002;70:6048-6057.

