



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

TRATAMIENTO INTRAVÍTREO VERSUS ORAL EN  
RETINOCOROIDITIS POR TOXOPLASMA  
INSTITUTO NACIONAL DE OFTALMOLOGÍA 2015-2017

PRESENTADA POR  
MANUEL POMAZONGO GOYAS

ASESOR  
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
OFTALMOLOGÍA

LIMA – PERÚ  
2020



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada**

**CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**TRATAMIENTO INTRAVÍTREO VERSUS ORAL EN  
RETINOCOROIDITIS POR TOXOPLASMA  
INSTITUTO NACIONAL DE OFTALMOLOGÍA 2015-2017**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
MANUEL POMAZONGO GOYAS**

**ASESOR  
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**LIMA, PERÚ**

**2020**

# ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción del problema	3
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>5</b>
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	16
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>18</b>
3.1 Formulación de la hipótesis	18
3.2 Variables y su operacionalización	18
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>20</b>
4.1 Tipos y diseño	20
4.2 Diseño muestral	20
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	21
4.4 Procesamiento y análisis de datos	22
4.5 Aspectos éticos	22
<b>CRONOGRAMA</b>	<b>24</b>
<b>PRESUPUESTO</b>	<b>25</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	<b>26</b>
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción del problema

En el mundo, la infección por *Toxoplasma gondii* es la causa más frecuente de retinocoroiditis infecciosa (1). Aunque las lesiones que no son tratadas puede ser autolimitado y resolverse en el lapso de semanas a meses, se indica el tratamiento antibiótico oral para lesiones que involucran la mácula, nervio óptico o lesiones periféricas asociadas a vitritis severa (2,3). Las lesiones se localizan en regiones adyacentes al disco óptico y la mácula en casi dos tercios de los pacientes afectados, lo que causa deficiencia visual grave, agudeza visual (AV) igual o peor a 20/200 (3).

La toxoplasmosis es prevalente en regiones tropicales y es la más frecuente en El Caribe, Sudamérica y Centroamérica, en comparación a lo reportado en Norteamérica y Europa (4). Las principales fuentes de infección son alimentos y agua contaminados con ooquistes de heces felinas o carne contaminada por quistes tisulares (5).

En el Perú, la prevalencia aproximada de toxoplasmosis ocular es de 14.02% y el grupo etario más afectado es el de 21 a 30 años (31.31%) (6), el cual corresponde a la mayor parte de la población económicamente activa. En el Instituto Nacional de Oftalmología (INO), un hospital nacional de referencia en patología oftálmica del Ministerio de Salud, recibe anualmente entre 500 a 700 casos de toxoplasmosis ocular (7).

Por años, el tratamiento clásico o convencional ha sido con primetamina, sulfadiazina y prednisona (8). El principal inconveniente con este esquema terapéutico son los eventos adversos tales como la supresión de la médula ósea (MO) asociado a la primetamina, anemia hemolítica o aplásica, trombocitopenia, ictericia, náusea y rash asociado a sulfonamida (9). Por este motivo, terapias con antibióticos de diferentes espectros de antibióticos se ha intentado. Es la asociación de clindamicina y cotrimoxazol, asociado a un corticoide por vía oral, una opción alternativa al tratamiento clásico (8). No obstante, el uso prolongado de clindamicina por vía oral se asocia a colitis pseudomembranosa y otras

complicaciones (9).

Además, existen condiciones en las que los esquemas de tratamiento clásicos están contraindicado como en el caso de pacientes con intolerancia a la medicación oral, alergia a las sulfamidas, respuestas refractarias al tratamiento clásico, presencia de lesiones en la región macular y del nervio óptico y embarazos (9,10).

El INO presenta la categoría III-2 según la Resolución Administrativa N.º 536-2019-DMGS-DIRIS-LC, que oficializa dicha recategorización. Tiene un promedio de 380 mil atenciones al año y las más solicitadas son las evaluaciones de agudeza visual, presión intraocular, examen en la lámpara de hendidura, fondo de ojo y medida de vista.

Este nosocomio atiende por consulta externa y emergencias las 24 horas del día, los 365 días del año y brinda servicios de calidad, con una infraestructura moderna, equipos de alta tecnología, personal altamente especializado, se compone de 10 departamentos de atención especializada que abordan problemas congénitos que afectan directa o indirectamente el sentido de la visión y estrabismo. También, hay atención para casos de infecciones, inflamaciones, degeneraciones, distrofias de la córnea, alteraciones de la película lagrimal y corrección quirúrgica de los defectos refractivos.

Por tratarse de un establecimiento de salud ocular de alta complejidad de referencia nacional, cuenta con departamento de Úvea, el cual atiende un aproximado de 40 pacientes por día, de los cuales, anualmente son 100 pacientes con retinocoroiditis por *toxoplasma gondii* con compromiso retinal periférico y macular.

Por años, el tratamiento que se ha prescrito principalmente fue la administración de antibióticos por vía oral (cotrimoxazol, clindamicina) y antiinflamatorios (prednisona) (7), sin embargo; en los últimos años se ha iniciado con el manejo de esta patología mediante inyecciones intravítreas de clindamicina asociada a un corticoide (dexametasona, triamcinolona), de acuerdo a reportes recientes

que indican que este último esquema de tratamiento podría ser tan efectivo y seguro como el clásico (4,11,12).

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la efectividad del tratamiento intravítreo versus oral en pacientes con retinocoroiditis por toxoplasma en el Instituto Nacional de Oftalmología, durante el 2015-2017?

## **1.3 Objetivos**

### **Objetivo general**

Determinar la efectividad del tratamiento intravítreo versus oral en pacientes con retinocoroiditis por toxoplasma en el Instituto Nacional de Oftalmología (INO) durante el 2015-2017.

### **Objetivos específicos**

Determinar la frecuencia de respuesta al tratamiento, tiempo transcurrido y grado de vitreitis final en pacientes con retinocoroiditis por toxoplasma tratados con clindamicina y dexametasona intravítrea en el Instituto Nacional de Oftalmología, durante el periodo 2015-2017.

Determinar la frecuencia de respuesta al tratamiento, tiempo transcurrido y grado de vitreitis final en pacientes con retinocoroiditis por toxoplasma tratados con clindamicina, cotrimoxazol más prednisona en el INO, durante el periodo 2015-2017.

Comparar la efectividad del tratamiento de clindamicina y dexametasona intravítrea con la del tratamiento sistémico oral con clindamicina, cotrimoxazol más prednisona en los pacientes con retinocoroiditis por toxoplasma atendidos en el INO, durante el periodo 2015-2017.

## **1.4 Justificación**

Si se logra demostrar que la terapia intravítrea es más efectiva que el tratamiento sistémico oral, se tendría un sustento teórico para la indicación de este esquema

terapéutico que se asocia a menos efectos adversos y es más sencillo de administrar en el paciente. Además, representaría una alternativa segura y viable de tratamiento en pacientes con contraindicación de tratamiento clásico, especialmente en gestantes. Algo resaltante de nuestro estudio es que comparará datos en condiciones de atención reales a nuestra población en una institución de referencia nacional que atiende a pacientes con recursos económicos muchas veces limitados. Una de las ventajas de la administración de inyecciones intravítreas es la reducción de visitas de seguimiento y la necesidad de controles hematológicos, lo cual representa una mayor costo-efectividad de las intervenciones para el INO (11). Otra ventaja es que los estudios reportan mejoría visual y tomográfica en los pacientes en menores tiempos que los observados en pacientes tratados con el esquema clásico (9,13,14).

### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

El estudio es viable, porque se cuenta con el permiso a la oficina de Docencia e Investigación del INO y la autorización para ejecutar el estudio en sus instalaciones.

Así mismo, es factible, ya que esta institución es un centro de referencia nacional, por lo cual la cantidad de pacientes atendidos es significativa y cuenta con la capacidad resolutive para la aplicación de los dos esquemas de tratamientos que se estudiarán en este proyecto. Además, cuenta con los equipos necesarios para la confirmación del diagnóstico (pruebas serológicas para *T. gondii* IgG o IgM) y seguimientos de control de los pacientes.



## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Soheilian M et al., en 2011, realizaron un ensayo clínico aleatorizado (ECA) con pacientes con toxoplasmosis ocular activa asignados a dos grupos: 34 tratados con uno a tres inyecciones de clindamicina 1mg más dexametasona 400µg intravítrea (IVCD), y 34 con tratamiento clásico (CT) de primetamina y sulfadiazina más prednisolona por seis semanas. Se aplicaron en 1.6 inyecciones. Hubo reducción del tamaño de lesión significativa en ambos grupos ( $p < 0.001$  y  $p = 0.009$ ).

Sin embargo, la diferencia en el porcentaje promedio de reducción a las seis semanas no fue significativa:  $57.0 \pm 27.8\%$  en el grupo IVCD versus  $58.4 \pm 29.3\%$  en el grupo CT ( $p = 0.569$ ). Hubo un incremento de  $0.44 \pm 0.24$  y  $0.29 \pm 0.19$  logMAR en el grupo de IVCD y CT; respectivamente, sin diferencia significativa entre ambos grupos. Los pacientes con IgM-negativo respondieron mejor al tratamiento IVCD mientras que los IgM positivo respondieron mejor al TC (10). En dos años, cuatro ojos (dos en cada grupo) presentaron un episodio de recurrencia. Dos pacientes con TC presentaron efectos adversos al medicamento. En el grupo IVCD no se presentaron complicaciones mayores. Concluyeron que el tratamiento IVCD es una opción aceptable para el manejo de toxoplasmosis ocular (10).

En 2012, Baharivand et al. ejecutaron un ECA para comparar la efectividad de IVCD con el tratamiento de primetamina, sulfadiazina, ácido fólico más prednisona. Incluyeron a 66 pacientes con retinocoroiditis por toxoplasma activa en dos grupos: 32 recibieron inyecciones de clindamicina 1mg más dexametasona 400µg intravítrea (IVCD) y 34, el tratamiento clásico (CT) pirimetamina (dosis inicial de 75 mg/día durante dos días seguidos de 25 mg/día durante seis semanas), sulfadiazina (dosis inicial de 2 g/día durante dos días seguido de 1 g cuatro veces/día durante 6 semanas), ácido fólico (5 mg / día durante 6 semanas) y prednisona oral (50 mg / día durante tres semanas a partir del tercer día de terapia) durante seis semanas.

Entre sus hallazgos, reportaron que la mejoría de la AV y disminución de inflamación fue equivalente entre ambos esquemas de tratamiento. Se concluyó que el tratamiento IVCD es una alternativa equivalente al tratamiento oral (9).

Fernández Y et al., en 2015, elaboraron un estudio observacional prospectivo de 16 pacientes con retinocoroiditis por toxoplasma tratados con IVCD, debido a intolerancia, contraindicación o pobre respuesta previa al tratamiento por vía oral. Las evaluaciones de control fueron efectuadas el mismo día de la inyección (medición basal) y en los meses 1, 3, 6 y 12. La AV mejoró significativamente de una agudeza visual mejor corregida (AVMC) basal de  $1.17 \pm 0.71 \log\text{MAR}$  (0.20-2.00) a una AVMC de  $0.65 \pm 0.75 \log\text{MAR}$  (0.00-2.00) a 1 mes,  $0.43 \pm 0.56 \log\text{MAR}$  (0.00-2.00) a los 3 meses, y  $0.39 \pm 0.52 \log\text{MAR}$  (0.00-2.00) a los 6 meses ( $P < 0.001$ ).

La AVMC, a los 12 meses de seguimiento en los 10 pacientes que completaron el seguimiento, fue de  $0.31 \pm 0.61 \log\text{MAR}$  (0.00-2.00). El tiempo en el que se evidenció resolución de la TRC fue en promedio de  $2.48 \pm 1.03$  semanas (2-6 semanas). Cuatro ojos requirieron una segunda inyección; el intervalo medio de tiempo entre las inyecciones fue de 14-50 días. No se observaron casos de empeoramiento de la inflamación o disminución de la AV inmediata a la colocación de la inyección. Concluyeron que este esquema de tratamiento es una opción viable en pacientes con intolerancia al tratamiento convencional o no respuesta previa a tratamiento (13).

En 2012, Martínez-Castillo et al. reportaron los resultados de dos pacientes con toxoplasmosis ocular en zona 1 tratados con clindamicina (1mg/0,1ml) y dexametasona (0,4mg/0,1ml), asistidas por paracentesis de humor acuoso. La primera paciente fue una gestante de 30 años cuya AV inicial en el OI fue de cuenta dedos (CD) a un metro y, luego, de dos inyecciones en tres semanas obtuvo una AV de 0.2logMAR.

El segundo paciente fue un varón de 34 años con intolerancia oral a sulfamidas, su AV en el OD fue de movimientos de manos (MM) y después de una inyección

en 15 días obtuvo una AV de 0.3logMAR. Ninguno de los paciente presentó complicaciones oculares ni efectos secundarios sistémicos (11).

Lasave et al., en 2010, presentaron un estudio de serie de casos multicéntrico retrospectivo. Incluyeron los datos de 12 pacientes (12 ojos) con retinocoroiditis por toxoplasma en zona 1 que fueron tratados con inyecciones de clindamicina (1.5mg/0.1ml) y dexametasona (0.4mg/0.1ml) semanalmente o cada 4 semanas en casos de embarazo. Evidenciaron resolución de las lesiones en todos los casos con un promedio de 3.6 inyecciones (2-5inyecciones) en un tiempo promedio de  $15.5 \pm 4$  días. A los 2 años de seguimiento se evidenció una reducción significativa del grosor macular central de  $387.6 \pm 70.1 \mu\text{m}$  a  $185.2 \pm 44.7 \mu\text{m}$  ( $P = 0.0004$ ). La AVMC basal inicial fue de  $1 \pm 0.4 \log\text{MAR}$  y mejoró a  $0.5 \pm 0.4 \log\text{MAR}$  al final del seguimiento ( $P = 0.002$ ). La visión de un paciente permaneció limitada por la presencia de cicatrices maculares. No se presentaron efectos adversos locales ni sistémicos. No se observaron recurrencias (14).

En 2015, Ocampo et al. reportaron un estudio de serie de casos en el cual incluyeron a 22 pacientes (22 ojos) con diagnóstico de toxoplasmosis retinal severa tratados con clindamicina intravítrea (4.5mg/0.03ml) y una inyección de triamcinolona intravítrea (4mg/0.1ml), una semana después. El tiempo promedio de seguimiento fue de 10.3 meses. El 82% (18) de los ojos presentaron mejoría de la AV, el 9% (2) se estabilizó y el 9% (2) restante empeoró. La AV inicial promedio fue de 1.05logMAR llegando a reducirse significativamente a 0.51logMAR ( $p=0.002$ ).

Cinco de los pacientes presentaron complicaciones: un paciente presentó pucker; otro, edema macular severo seguido a la colocación de clindamicina y llegó a desarrollar membrana epiretinal, un paciente presentó desprendimiento exudativo luego de una semana de haberse colocado triamcinolona y otro, atrofia retinal. Ninguno presentó hipertensión ocular (4).

Tabuenca del Barrio et al., en 2019, presentaron el caso de una paciente de 27 años con toxoplasmosis ocular bilateral congénita alérgica a sulfamidas, quien presentó reactivación de una cicatriz macular con retinitis, para lo cual fue tratada

con cuatro inyecciones de clindamicina (1mg/0.1ml) intravítrea y prednisona 30mg por vía oral en pauta descendente. La AV inicial en el OI fue de MM y al finalizar el tratamiento fue 1/10. Se evidenció mejoría en los estudios de imagen. Al final del tratamiento ya no presentaba fugas de líquido retinal (12).

En 2007, Sobrin et al. elaboraron un estudio de serie de casos retrospectivo no comparativo en el cual incluyeron a seis pacientes con retinocoroiditis por toxoplasma con intolerancia al tratamiento oral (cinco pacientes) o progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento antibiótico (1 paciente). Los pacientes recibieron inyecciones intravítreas de clindamicina (1mg/0.1ml). Cinco presentaron mejoría de la AV. Uno de los pacientes no presentó mejoría visual y se debió a la presencia de una cicatriz macular. Cuatro fue intervenido concomitantemente con una vitrectomía de par plana; uno de estos tuvo desprendimiento de retina posterior al procedimiento. En cinco de los pacientes, se evidenció resolución de la inflamación vítea después de seis semanas de tratamiento (2).

Zamora et al., en 2015, reportaron un estudio de serie de casos con 16 pacientes (16 ojos) con retinocoroiditis por toxoplasma activa tratados con inyecciones intravítreas de clindamicina (1 mg) y dexametasona (1 mg) sin tratamiento antitoxoplásmico o antiinflamatorio sistémico concomitante. El tiempo de controles promedio fue de  $2.48 \pm 1.03$  semanas (2-6 semanas).

Se realizó una inyección única de clindamicina intravítrea y dexametasona en 12 pacientes. Cuatro pacientes requirieron dos inyecciones intravítreas, durante el período de seguimiento. El 87.5% (14 ojos) mejoraron  $\geq 2$  líneas ETDRS de AVMC; en el 12.5% (2 ojos), la AVMC permaneció estable y ningún paciente presentó disminución de la AVMC al final del seguimiento. No se observaron eventos adversos oculares o sistémicos (13).

En 2018, Bor'i et. Al. ejecutaron un ensayo clínico con el objetivo de evaluar el resultado clínico de inyecciones intravítreas de clindamicina y dexametasona (IVCD) combinado con terapia oral comparado con IVCD solas en pacientes con retinocoroiditis toxoplásmica. Se incluyeron 30 ojos distribuidos en dos grupos

iguales (15 ojos cada uno). La AVMC basal promedio fue de  $1.08 \pm 0.17$  y  $1.03 \pm 0.15$ , mejorando a  $0.64 \pm 0.18$  y  $0.69 \pm 0.17$  al final de seguimiento en el grupo I y II, respectivamente.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas. El GMC fue de  $392.6 \pm 33.16 \mu\text{m}$  y  $397.3 \pm 14.6 \mu\text{m}$  disminuyó significativamente a  $314.7 \pm 4.43\mu\text{m}$  y  $319.6 \pm 7.8 \mu\text{m}$ . Se logró la resolución de la inflamación aguda en todos los casos en ambos grupos. No hubo casos recurrentes en el grupo I, y solo uno de cada 15 (6,7%) en el grupo II. No se registraron eventos adversos oculares o sistémicos. Concluyeron que la terapia con IVCD es una ruta efectiva de tratamiento para retinocoroiditis por toxoplasma que se puede usar únicamente sin la necesidad de usar medicamentos sistémicos (15).

Kishore et al., en 2001, presentaron una serie de casos que incluyeron a cuatro pacientes mujeres de edad promedio de 26.5 años. Los cuatro ojos fueron tratados con inyecciones intravítreas de clindamicina (1mg/0.1 ml) y dexametasona (1mg/0.1ml). Las inyecciones se administraron bajo anestesia general o peribulbar. Tres pacientes continuaron con un fármaco sistémico. El seguimiento varió de 11 a 26 meses (media de 17.5). Se observó una respuesta favorable en cada ojo dentro de las dos semanas posteriores a las inyecciones intravítreas.

Todos los pacientes requirieron de 2 a 4 inyecciones intravítreas en el ojo afectado para el control de TRC. La agudeza visual mejoró en cada ojo. El disco y la mácula se conservaron en todos los ojos. Se observó recurrencia en un caso, que respondió a una inyección intravítrea repetida de clindamicina y dexametasona (16).

En 2014, Abdalta et al. , reportaron una serie de casos de 28 pacientes consecutivos con TRC con lesiones en la zona I o con TRC que no responden al tratamiento convencional (oral) sistémico que fueron tratados con clindamicina intravítrea (1mg/0.1 ml) y dexametasona (0.4mg/0.1 ml).

La AV antes del tratamiento fue de 20/100 (CD 50 cm - 20/70). La localización de las lesiones fue: macular (18 ojos) y cercana a la cabeza del nervio óptico (10

ojos). El 78,5% (22 pacientes) mejoraron la AV, de los cuales el 100% tenían lesiones yuxtapapilares, 75% yuxtafoveales y 50% foveales. Seis (21,4%) no mejoraron.

Trece pacientes (86,6%) requirieron una dosis única de inyección para lograr mejoría de la AV y regresión de las lesiones, 13 pacientes (46,4%) requirieron una segunda dosis para vitreitis persistente o reactivación de lesiones y tres pacientes (10,7%) requirieron una tercera dosis. Los eventos adversos oculares fueron hipertensión ocular en siete ojos (25%), blanqueamiento de la retina en un ojo (3,5%) y membrana epirretiniana en dos ojos (7,1%). Concluyeron que el uso de clindamicina y dexametasona intravítrea es una alternativa segura y aceptable con buenos resultados funcionales y anatómicos para el tratamiento de la retinocoroiditis toxoplásmica que afecta las áreas foveal, yuxtafoveal o yuxtapapilar en la retina (17).

## **2.2 Bases teóricas**

### **Toxoplasma gondii**

*Toxoplasma gondii* es un protozoo miembro del filo Apicomplexa, cuenta con un complejo apical polar que media la adhesión a la membrana de la célula huésped (18). *T. gondii* existe en 3 formas infecciosas que incluyen esporozoítos (contenidos dentro de ooquistes), taquizoítos y bradizoítos, que residen en quistes de tejido (18).

Los ooquistes se producen solo en el intestino del gato y requieren reproducción sexual, miden aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  y contienen 2 esporoquistes, y cada esporoquiste contiene 4 esporozoítos rodeados por una pared celular. Estas formas luego se extienden con la defecación y se vuelven infecciosos en uno a cinco días por esporulación (18). Los taquizoítos son en forma de media luna y de un tamaño de aproximadamente de 6  $\times$  2  $\mu\text{m}$  y tiene el complejo apical en un extremo. Esta es la forma de replicación más rápida y responsable de la diseminación sistémica y la infección activa del tejido en huéspedes intermedios.

Los taquizoitos pueden ingresar a casi cualquier tipo de célula huésped y multiplicarse hasta que la célula huésped se llene de parásitos. La lisis de la pared celular genera la liberación de taquizoitos seguido de reingreso en una nueva célula huésped. Como resultado de este ciclo, puede ocurrir necrosis tisular multifocal. El anfitrión generalmente limita esta fase de infección, y el parásito entra a una fase latente, llamada bradizoito, el cual es aislado en quistes en el tejido. Esta forma de parásito es característico de infección crónica.

Los quistes pueden tener hasta 60µm de diámetro y contener cientos de bradizoítos. Estos quistes generalmente no causan reacción del huésped y puede permanecer durante toda la vida del huésped. Una de las manifestaciones tisulares frecuentes de actividad de toxoplasmosis a nivel ocular es la vitreitis (18).

### **Retinocoroiditis por toxoplasma**

La retinocoroiditis por toxoplasmosis (TRC), secundaria a infecciones congénitas o adquiridas, es una manifestación común de la enfermedad y se puede presentar en pacientes inmunocompetentes esporádicamente o en casos de brotes (19). Se estima que un tercio de la población mundial está infectada por *T. gondii* (1). Es más común en zonas de clima húmedo y caliente (1). En el INO, se encontró que del total de uveítis infecciosas parasitarias la más frecuente fue la uveítis por toxoplasma (88.7 ± 0.04 %).

Casi siempre se asocia con la aparición repentina de manchas flotantes, pérdida de visión, visión borrosa, dolor y/o fotofobia. Las lesiones periféricas pequeñas y activas pueden ser asintomáticas. A menudo hay una ausencia de signos sistémicos también. Cuando están presentes, los síntomas sistémicos imitan una enfermedad aguda similar a la gripe, que incluye fiebre, linfadenopatía y malestar general(1). A nivel ocular, el toxoplasma causa una coriorretinitis necrotizante que aparece como una lesión coriorretiniana de color blanco amarillento con márgenes difusos combinados con un infiltrado vítreo focal suprayacente (descrito como un faro en la niebla) adyacente a una cicatriz coriorretiniana antigua. Una perivasculitis lobular localizada puede ocurrir alrededor de las arteriolas en el área de la lesión activa (llamadas placas de Kyrieleis) (1,18). Las lesiones pigmentadas más antiguas pueden estar en grupos o cuerdas (1).

Clásicamente, se considera el examen oftálmico como el estándar de oro para diagnosticar retinocoroiditis por toxoplasma(20). Sin embargo; las lesiones por toxoplasma a menudo son atípicas y, por lo tanto, pueden confundir para lesiones de otros orígenes (21, 22). De hecho, OT puede causar vasculitis aislada, papilitis, neuropatía óptica (Escotoma de Jensen), oclusión de la arteria retiniana, desprendimiento de retina exudativo o isquemia coroidea (20). Por ello, ante la sospecha de infección por toxoplasmosis se debe realizar la confirmación biológica antes de iniciar tratamiento (20).

Existen diferentes exámenes disponibles, como la detección directa del ADN toxoplásmico mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), detección de anticuerpos locales en humor acuoso (HA) o humor vítreo (HB) mediante técnicas ensayo inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA) y comparación entre los perfiles inmunes sérico y ocular (18). Los anticuerpos detectados en los tejidos oculares probablemente se expresan localmente en caso de actividad de la TO o se origina en la circulación sistémica que pasa a través de una barrera hematócular lesionada. Dado este contexto, la comparación entre los perfiles inmunes sérico y ocular es el único medio para diferenciar estos dos mecanismos (20).

Durante el periodo de primoinfección, la IgM e IgA son los primeros parámetros detectables 7–14 días después de la infección. Su nivel de concentración incrementa durante los primeros dos meses de infección y disminuye a partir de entonces hasta que se obtenga negatividad alrededor del octavo mes. Los anticuerpos IgG son detectables en un momento posterior, comienzan a aumentar 14 a 21 días después de la infección. Sus títulos aumentan hasta el tercer mes, luego se estabiliza unos meses antes y disminuye lentamente. Sin embargo, típicamente, un título bajo de IgG persiste la vida largo, respalda el diagnóstico de infección mientras confiere residuos inmunidad (20). En sujetos inmunocompetentes, una serología negativa excluye la toxoplasmosis (20). En pacientes inmunocomprometidos, sin embargo, anti-T. los anticuerpos *gondii* pueden ser difíciles de detectar, a pesar de la infección activa (23).



La detección de ADN de *T. gondii* mediante PCR es una herramienta valiosa para el diagnóstico de TO en sujetos inmunocompetentes, incluso si su sensibilidad en HA es baja, oscila entre el 30% y el 67% en diversos estudios. Esta prueba es particularmente útil en pacientes inmunocomprometidos, con una sensibilidad aumentada del 75%, debido al aumento proliferación de parásitos, a la falta de respuesta humoral y celular en estos pacientes (21). La PCR puede ser adicionalmente realizada en muestras HV con una sensibilidad del 50% (24). La especificidad de la PCR es excelente (100%), y un resultado positivo confirma el diagnóstico de OT (20).

La gravedad del cuadro se puede clasificar de acuerdo a la escala de turbidez de la cámara anterior del SUN (Standardization of uveitis nomenclature) del Working Group Activity of Uveitis Terminology, el cual considera cinco grados que van de 0 a 4+ (anexo 3) (25). La respuesta al tratamiento puede ser calificado de acuerdo a la clasificación SUN en las siguientes categorías: inactivo, empeoramiento de la actividad, mejoría de la actividad y remisión (25) (anexo 4). El pronóstico de la enfermedad depende de la zona de la retina que haya sido afectada, si la lesión no compromete el nervio óptico o la macula es menos probable que afecte la visión y se opta por observar (1).

La coriorretinitis suele ser una infección autolimitada y, generalmente, se resuelve espontáneamente en un período de cuatro a ocho semanas. Considerando la historia natural de esta enfermedad y los efectos secundarios de los medicamentos, el riesgo de tratamiento secundario a la toxicidad potencial de los medicamentos antiparasitarios puede ser mayor que cualquier beneficio proporcionado. Sin embargo, se recomienda el tratamiento de las lesiones dentro de las arcadas vasculares, adyacentes al disco óptico o mayores de dos discos ópticos de diámetro para reducir la posibilidad de pérdida de visión (18,26).

El tratamiento, generalmente, se inicia cuando una lesión está a dos diámetros de disco del centro de la fóvea o a un diámetro de disco alejado de los márgenes del disco óptico con o sin compromiso visual (1). La retinocoroiditis por toxoplasma en pacientes inmunocomprometidos requiere tratamiento inmediato. Las presentaciones atípicas también justifican el tratamiento (18).

Durante más de 60 años, la combinación de pirimetamina y sulfadiazina, que tienen un efecto sinérgico sobre diferentes pasos de la síntesis de ácido nucleico en *T. gondii*, y los corticosteroides se han mantenido como la clásica terapia de drogas triplicadas (18,27). La pirimetamina inhibe la reductasa ácida dihidrofólica y sulfadiazina es un antagonista competitivo del ácido paminobenzoico. Una de las principales desventajas de este esquema terapéutico es la alta frecuencia de incumplimiento debido a los efectos secundarios que presenta (18).

De acuerdo a una encuesta sobre los esquemas de tratamientos indicados por médicos de diversas partes, la pirimetamina sigue siendo el fármaco más utilizado para tratar casos típicos de toxoplasmosis ocular (51 [65%] de 78 encuestados; 11 regímenes).

Otros medicamentos de uso común incluyen sulfadiazina (42 [54%] de 78 encuestados; nueve regímenes), clindamicina (33 [42%] de 78 encuestados; diez regímenes), trimetoprima / sulfametoxazol (22 [28%] de 78 encuestados; nueve regímenes)(26). La sulfadiazina se usa más comúnmente en combinación con pirimetamina, pero también se usa sin pirimetamina en combinación con clindamicina.

En comparación, en la encuesta de 1991, la sulfadiazina fue incluida en los regímenes de elección por el 81% de los encuestados (50 de 62); la clindamicina se incluyó en un 55% (34 de 62), y trimetoprima / sulfametoxazol se incluyó solo en un 5% (tres de 62). Los corticosteroides orales se iniciaron simultáneamente con los medicamentos antiparasitarios en solo el 36% de los encuestados (27 de 76), mientras que el 64% (49 de 76) difiere el inicio de la terapia con corticoides de 1 a 7 días después de comenzar la terapia antiparasitaria; la mayoría espera solo de uno a tres días.

Los corticosteroides orales se continúan durante aproximadamente un mes. Se indica la suspensión de la terapia antes si se presenta una mejora sustancial en la apariencia de la lesión (endurecimiento de márgenes de lesión), reducción sustancial de la inflamación, marcada mejoría en la visión y drogas efectos

adversos (26). Las indicaciones basales para el uso de corticosteroides incluyen inflamación vítrea severa, disminución visión, proximidad de las lesiones a la fóvea o al disco óptico y el gran tamaño de la lesión activa (26).

### **Prednisona**

De acuerdo a la encuesta de Holland, la prednisona ha sido el corticosteroide más comúnmente reportado (97%), usado en diferentes dosis y horarios (comenzó simultáneamente con los antibióticos o comenzó de uno a siete días después de comenzar los antibióticos) (26). La dosis de administración de prednisona por vía oral es 0.5-1.0 mg/kg/día (18).

### **Dexametasona**

Dexametasona es un corticoide sintético con acción antiinflamatoria e inmunosupresora que se ha utilizado como inyección intravítrea de manera segura en el tratamiento de una variedad de trastornos de la retina, incluida la degeneración macular relacionada con la edad y la retinopatía diabética (13). Es un corticoide más potente que la prednisona. Recientemente, se ha estudiado su efectividad y seguridad como medicamento asociado a clindamicina y otros antibióticos para el manejo de toxoplasmosis ocular (9,13,15). Las dosis de administración intravítrea varían de 0.1mg/ml a 0.4mg/ml con buen perfil de seguridad (14,15,17).

### **Cotrimoxazol**

El cotrimoxazol es un antibiótico combinado de trimetoprima y sulfametoxazol en relación 1:5, lo cual constituye un medicamento de amplio espectro contra organismos gram positivos y gram negativos (28). Se ha considerado la opción terapéutica de elección para la profilaxis en pacientes con serología de toxoplasmosis positiva (28,29). Su uso como tratamiento inicial en el manejo de toxoplasmosis ocular se ha extendido, debido al alto perfil de sensibilidad antibiótica (29). Los efectos adversos asociados a este son suelen ser leves síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea con poca frecuencia) y leves erupciones en la piel hasta reacciones dermatológicas severas (Ejemplo: síndrome de Stevens-Johnson) que ocurre raramente (29).

## **Clindamicina**

La clindamicina es un antibiótico tipo lincosamida, que se concentra en los tejidos oculares y penetra en las paredes de los quistes de *T. gondii*, cuando es administrado por vía endovenosa, intravítrea, oral y subconjuntival. Sin embargo, penetra pobremente en el líquido céfaloraquídeo y en el vítreo. Estudios recientes se han centrado en la inyección intravítrea de clindamicina y dexametasona como una opción de tratamiento local (9,10,13).

Este método de administración de fármacos entrega altas concentraciones de terapéutica en la cavidad vítrea y la retina, mientras reduce la posibilidad de efectos adversos (18). La concentración intravítrea después de la inyección de 1 mg del medicamento es  $\geq 1.6 \mu\text{g/ml}$  durante aproximadamente 40 horas, que es más del 50% de la concentración inhibitoria para *T. gondii* (30). Las principales complicaciones asociadas a la administración intravítrea de medicamentos es la posibilidad de presentar daño retinal inadvertido, desprendimiento de retina, endoftalmítis y daño de la cápsula posterior del cristalino. No obstante, estas complicaciones pueden ser evitadas ejecutando una correcta técnica de inyección. Aún no existe consenso sobre cuál es la terapia más adecuada para el manejo de retinocoroiditis por toxoplasma (8).

### **2.3. Definición de términos básicos**

***Toxoplasma gondii*:** Es un protozoo miembro del filo Apicomplexa, cuenta con un complejo apical polar que media la adhesión a la membrana de la célula huésped, existe en 3 formas infecciosas que incluyen esporozoítos (contenidos dentro de ooquistes), taquizoítos y bradizoítos, que residen en quistes de tejido (18).

**Retinocoroiditis:** Inflamación severa de la retina y la úvea posterior (coroides) (3).

**Retina:** Es la capa más interna del ojo en contacto con la coroides y con el humor vítreo (31).

**Mácula:** Región de la retina que rodea la fovea y en la cual se encuentran concentrados la mayor cantidad de fotorreceptores (31).

**Área periférica de la retina:** Zona de la retina con menor capacidad de fotorrecepción que la mácula (31).

**Disco óptico:** Zona por la cual el nervio óptico ingresa al globo ocular, se ve como un disco rosado a unos 3 mm medialmente al polo posterior del globo ocular. No existen fotorreceptores, por lo cual es el punto ciego (31).

**Agudeza visual:** Capacidad del ojo de percibir y diferenciar dos estímulos separados por un ángulo determinado (32).

**Clindamicina:** Es un antibiótico tipo lincosamida con efecto bacteriostático. Su mecanismo de acción es interferir en la síntesis de las proteínas y se une a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano (33).

**Dexametasona:** Es un potente glucocorticoide con muy poca o ninguna actividad mineralocorticoide (34).

**Cotrimoxazol:** Una combinación de fármacos con actividad antibacteriana (trimetoprima y sulfametoxazol en relación 1:5) de amplio espectro contra organismos gram positivos y gram negativos (28).

**Prednisona:** Es un glucocorticoide antiinflamatorio sintético que deriva de la cortisona. Es biológicamente inerte y se convierte en prednisolona en el hígado (35).

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de hipótesis

El tratamiento con clindamicina y dexametasona intravítrea es más efectivo que el sistémico oral con clindamicina, cotrimoxazol más prednisona en pacientes adultos con retinocoroiditis por toxoplasma atendidos en el Instituto Nacional de Oftalmología durante 2015–2017

### 3.2 Variables y su operacionalización

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	TIPO POR SU NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS Y SUS VALORES	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Ubicación de la lesión	Región de la retina donde se localiza la lesión retinocoroidea por toxoplasma.	Región anatómica identificada en la descripción del fondo de ojo	Cualitativa	Nominal	Región periférica	Historia clínica
Tratamiento	Tipo de tratamiento administrado posterior a la confirmación diagnóstica de <i>T. gondii</i>	Tratamiento registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	Sistémico por vía oral: Cotrimoxazol (800/160mg) VO C/24 horas + clindamicina (300mg) VO c/24horas + prednisona (1mg/jg peso) c/24 horas por lo menos durante 6 semanas  Intravítreo: clindamicina (1mg) y dexametasona (1mg)	Historia clínica
Grado de vitreitis	Clasificación de la turbidez vítrea según el grupo SUN (anexo 2)	Clasificación reportada en la HC verificada por el reconocimiento de la foto clínica del fondo de ojo del paciente	Cuantitativa	Ordinal	0: Nula  0.5+: Mínima  1:Leve  2:Moderada  3:Severa	Historia clínica

					4: Muy severa	
Respuesta al tratamiento	Según la clasificación del grado de actividad inflamatoria según grupo SUN (2005) (anexo 3)	Clasificación reportada en la HC verificada por el reconocimiento de la foto clínica del fondo de ojo del paciente a las seis semanas de seguimiento	Cualitativo	Ordinal	Inactiva: Ninguna célula  Empeoramiento: Aumento en dos pasos en el nivel de inflamación  Mejoría: Reducción en dos pasos en el nivel de inflamación o reducción a grado 0 de Nussenblat.	Historia clínica
Tiempo de respuesta al tratamiento	Semanas transcurridas hasta detectar cambios en la turbidez vítrea inicial.	Diferencia de tiempo entre la fecha en la que se indica cambios en la turbidez vítrea y fecha de inicio de tratamiento	Cualitativo	Dicotómico	< 6 semanas  ≥ 6 semanas	Historia clínica
Edad	Tiempo de vida del paciente registrado en la historia clínica.	Edad en años registrada en la HC	Cuantitativa	Continua	No categórica	Historia clínica
Sexo	Características que definen el organismo masculino y femenino.	Sexo registrado en historia clínica	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino	Historia clínica

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Tipos y diseño

Según la intervención del investigador: Observacional.

Según el alcance: Descriptivo-comparativo.

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Transversal.

Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo.

### 4.2 Diseño muestral

#### Población universo

Pacientes con retinocoroiditis por *Toxoplasma gondii*.

#### Población de estudio

Pacientes con retinocoroiditis por *Toxoplasma gondii* atendidos en el INO durante el periodo 2015-2017.

#### Tamaño de la muestra

Se evaluará a toda la población de estudio: 214 pacientes con retinocoroiditis por *Toxoplasma gondii* atendidos en el INO 2015-2017.

#### Muestreo

Muestreo probabilístico continuo: Se evaluará a toda la población de estudio.

#### Criterios de selección

##### Criterios de inclusión para el grupo de tratamiento sistémico oral

- Pacientes que hayan recibido tratamiento con clindamicina 1mg + dexametasona 4µg intravítrea
- Mayor de 18 años
- Diagnóstico de toxoplasmosis ocular clínico e inmunológico

##### Criterios de exclusión para el grupo de tratamiento sistémico oral

- Pacientes que hayan sido vitrectomizados previamente



- Pacientes que presenten compromiso macular
- Pacientes con estado inmunitario disminuido
- Pacientes que previamente recibieron tratamiento intravítreo con anti VEGF, dispositivos de liberación de drogas intravítrea (OZURDEX<sup>®</sup>) u otros antibióticos intravítreos
- Pacientes con cirugía previa de segmento posterior
- Pacientes con diagnósticos de vasculitis retinal, retinopatía diabética, desprendimiento de retina u otras patologías retinales crónicas o reagudizadas.

#### **Criterios de inclusión para el grupo de tratamiento intravítreo**

- Pacientes que hayan recibido tratamiento con clindamicina + cotrimoxazol + prednisona oral por seis semanas
- Mayor de 18 años
- Diagnóstico de toxoplasmosis ocular clínico e inmunológico

#### **Criterios de exclusión para el grupo de tratamiento intravítreo:**

- Pacientes que hayan sido vitrectomizados previamente
- Pacientes con compromiso macular
- Pacientes con estado inmunitario disminuido
- Pacientes que previamente recibieron tratamiento intravítreo con anti VEGF, dispositivos de liberación de drogas intravítrea (OZURDEX<sup>®</sup>) u otros antibióticos intravítreos
- Pacientes con cirugía previa de segmento posterior
- Pacientes con diagnósticos de vasculitis retinal, retinopatía diabética, desprendimiento de retina u otras patologías retinales crónicas o reagudizadas

#### **4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

Una vez el protocolo haya sido aprobado por el Comité de Investigación del INO, se procederá a solicitar los números de historias de los pacientes con diagnóstico de retinocoroiditis por toxoplasma atendidos durante 2015-2017 en el servicio de Estadística de la institución. Se revisarán las historias y se seleccionarán aquellas en las que se hayan consignados los tratamientos de interés para este estudio (A:

clindamicina + dexametasona intravítrea, B: clindamicina + cotrimoxazol + prednisona).

### **Instrumentos de recolección y medición de variables**

La información se recolectará mediante la revisión de las HC previamente identificada y se llenará una ficha de recolección de datos elaborada por el autor (anexo 2). Los datos recolectados serán: datos sociodemográficos como edad, sexo, lugar de procedencia, ocupación y nivel de instrucción; y datos clínicos como ojo afectado, localización anatómica de la lesión (macular o periférica), grado de turbidez de vitreítis (según la escala SUN) (25) al inicio y final de tratamiento, agudeza visual al inicio y final de tratamiento, tipo de tratamiento (sistémico oral o intravítreo), IgM e IgG al inicio del tratamiento, tiempo de tratamiento, y evolución del grado de actividad (según la escala SUN) (25) al final del tratamiento.

### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Para la obtención de la información se confeccionará una base de datos, en la cual se registrará la información de acuerdo a la codificación de variables (anexo 5). Los datos obtenidos mediante los procedimientos descritos, se ingresarán a una base de datos en el software SPSS versión 24, para su procesamiento. Los resultados se reportarán en formato de cuadros y/o gráficos Excel.

El análisis estadístico de los datos será descriptivo y se realizará la interpretación de los mismos y se darán las conclusiones obtenidas. Para describir las variables, se utilizarán medidas de frecuencia, porcentaje y desviación estándar. Se elaborarán cuadros de 2 x 2 para variables categóricas y se analizarán usando Chi cuadrado o prueba F. Para variables cuantitativas se utilizará la prueba T para datos apareados o la U de Mann Whitney para la que nos sigan distribución normal. Se considerará significativo un valor  $p < 0.05$  con un intervalo de confianza de 95%.

### **4.5. Aspectos éticos**

El presente estudio contará con la aprobación del Comité de Ética del INO. Además, todos los datos recabados serán manejados con estricta confidencialidad y privacidad, no se utilizarán datos que puedan identificar al

paciente, ni se pedirá consentimiento informado ya que se revisarán historias clínicas.

Se respetará la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación de acuerdo a la declaración Helsinki. El autor de este protocolo declara no tener conflictos de interés sobre la realización de esta investigación.

## CRONOGRAMA

PASOS	2020									
	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE
Redacción final del proyecto de investigación	X									
Aprobación del proyecto de investigación		X								
Recolección de datos			X	X	X					
Procesamiento y análisis de datos										
Elaboración del informe						X	X			
Correcciones del trabajo de investigación								X		
Aprobación del trabajo de investigación									X	
Publicación del artículo científico										X

## PRESUPUESTO

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
<b>Material de escritorio</b>	400.00
<b>Adquisición de software</b>	900.00
<b>Internet</b>	300.00
<b>Impresiones</b>	400.00
<b>Logística</b>	300.00
<b>Traslados</b>	1000.00
<b>TOTAL</b>	<b>3300.00</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Stokkermans TJ, Havens SJ. Toxoplasma Retinochoroiditis [Internet]. StatPearls. 2019 [citado el 13 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630234>
2. SOBRIN L, KUMP LI, FOSTER CS. INTRAVITREAL CLINDAMYCIN FOR TOXOPLASMIC RETINOCHOROIDITIS. Retina [Internet]. el 1 de septiembre de 2007;27(7):952–7. Disponible en: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=627565>
3. Aleixo ALQ do C, Curi ALL, Benchimol EI, Amendoeira MRR. Toxoplasmic Retinochoroiditis: Clinical Characteristics and Visual Outcome in a Prospective Study. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(5):1–14.
4. Dominguez HHO. Manejo de Toxoplasmosis Ocular Severa con Clindamicina y Triamcinolona Intravítreas: Reporte de 22 Casos. Rev la Soc Colomb Oftalmol [Internet]. 2015;48(4):312–21. Disponible en: <https://scopublicaciones.socoftal.com/index.php/SCO/article/view/109/111>
5. Feliciano-Alfonso JE, Vargas-Villanueva A, Marín MA, Triviño L, Carvajal N, Moreno M, et al. Antibiotic treatment for ocular toxoplasmosis: A systematic review and meta-analysis: Study protocol. Syst Rev. 2019;8(1):1–7.
6. Lengua-Yonz PA, Cuadros-Martínez JE, Siverio-LLosa C, A. C-R, Munayco-Guillén F. Epidemiología de la Toxoplasmosis ocular en pacientes del Instituto Nacional de Oftalmología del Perú, 2003-2007. Rev Médica Panacea. 2013;3(3):68–71.
7. Tomihama M. Alertan riesgo de ceguera ocasionado por parásitos de perros y gatos (Toxoplasma y Toxocara) [Internet]. Oficina de Comunicaciones INO. 2019. Disponible en: <https://www.ino.gob.pe/toxoplasmosis/>
8. Zhang Y, Lin X, Lu F. Current treatment of ocular toxoplasmosis in

- immunocompetent patients: a network meta-analysis. *Acta Trop* [Internet]. septiembre de 2018;185:52–62. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.04.026>
9. Baharivand N, Mahdavi A, Fouladi RF. Intravitreal clindamycin plus dexamethasone versus classic oral therapy in toxoplasmic retinochoroiditis: A prospective randomized clinical trial. *Int Ophthalmol*. 2013;33(1):39–46.
  10. Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, Sadoughi MM, Dehghan MH, Shahghadami R, et al. Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* [Internet]. 2011;118(1):134–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.04.020>
  11. Martínez Castillo S, Gallego-Pinazo R, Francés-Muñoz E, Dolz-Marco R, Vázquez Polo A, Díaz-Llopis M. Toxoplasmosis macular y clindamicina intravítrea: una alternativa al tratamiento oral. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. marzo de 2012;87(3):93–5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0365669111005107>
  12. Tabuenca del Barrio L, Heras Mulero H, Mozo Cuadrado M, Fanlo Mateo P, Compains Silva E. Clindamicina intravítrea como alternativa terapéutica en la toxoplasmosis ocular severa. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. diciembre de 2019;94(12):602–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2019.09.005>
  13. Zamora YF, Arantes T, Reis FA, Garcia CR, Saraceno JJF, Belfort Jr. R, et al. Local treatment of toxoplasmic retinochoroiditis with intravitreal clindamycin and dexamethasone. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2015;78(4):216–9. Disponible en: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0004-2749.20150056>
  14. Lasave AF, Díaz-Llopis M, Muccioli C, Belfort R, Arevalo JF. Intravitreal Clindamycin and Dexamethasone for Zone 1 Toxoplasmic

- Retinochoroiditis at Twenty-four Months. *Ophthalmology* [Internet]. septiembre de 2010;117(9):1831–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.028>
15. Bor'i A, Mahrous A, Al-Aswad MA, Al-Nashar HY, Nada WM, Wagih M, et al. Intravitreal Clindamycin and Dexamethasone Combined with Systemic Oral Antitoxoplasma Therapy versus Intravitreal Therapy Alone in the Management of Toxoplasma Retinochoroiditis: A Retrospective Study. *J Ophthalmol* [Internet]. 2018;2018:1–5. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/joph/2018/4160837/>
  16. Kishore K, Conway MD, Peyman GA. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for toxoplasmic retinochoroiditis. *Ophthalmic Surg Lasers* [Internet]. 2001;32(3):183–92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371084>
  17. Abdala C, Muñoz M. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for ocular toxoplasmosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2014;55(2849). Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2268215&resultClick=1>
  18. Ozgonul C, Besirli CG. Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Ocular Toxoplasmosis. *Ophthalmic Res.* 2016;57(1):1–12.
  19. Samudio M, Eugenia Acosta M, Guillén Y, Aria L, Rojas A, Meza T, et al. Clinical and epidemiological aspects of toxoplasmosis in patients with vision problems. *Rev Chil Infectol.* 2015;32(6):658–63.
  20. Greigert V, Di Foggia E, Filisetti D, Villard O, Pfaff AW, Sauer A, et al. When biology supports clinical diagnosis: Review of techniques to diagnose ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(7):1008–12.
  21. Fardeau C, Romand S, Rao NA, Cassoux N, Bettembourg O, Thulliez P, et al. Diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis with atypical clinical features. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(2):196–203.



22. Stanford MR, Gras L, Wade A, Gilbert RE. Reliability of expert interpretation of retinal photographs for the diagnosis of toxoplasma retinochoroiditis. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(6):636–9.
23. Rajput R, Denniston AK, Murray PI. False Negative Toxoplasma Serology in an Immunocompromised Patient with PCR Positive Ocular Toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 2018;26(8):1200–2. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1332769>
24. Garweg JG. Ocular Toxoplasmosis: An Update. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233(4):534–9.
25. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Atmaca LS, Becker MD, Brezin AP, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509–16.
26. Holland GN, Lewis KG. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis 1, 2 1InternetAdvance publication at ajo.com April 12, 2002. 2Additional information is available online at ajo.com. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(1):102–14.
27. Rothova A, Meenken C, Buitenhuis HJ, Brinkman CJ, Baarsma GS, Boen-Tan TN, et al. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1993;115(4):517–23. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)74456-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(14)74456-3)
28. Lin D, Li WK, Rieder MJ. Cotrimoxazole for prophylaxis or treatment of opportunistic infections of HIV/AIDS in patients with previous history of hypersensitivity to cotrimoxazole. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2).
29. Sadoughi MM, Soheilian M, Dehghan MH, Behboudi H, Anisian A, Yazdani S. Short-term results of two treatment regimens in ocular toxoplasmosis: Trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine. *J Ophthalmic Vis Res*. 2006;1(1):1–9.

30. ME F, MK B, DS R. In vitro assays elucidate peculiar kinetics of clindamycin action against *Toxoplasma gondii*. *AntimicrobAgentsChemother*. 1995;39:1530– 1537.
31. Grossniklaus HE, Geisert EE, Nickerson JM. Introduction to the Retina [Internet]. 1a ed. Vol. 134, Progress in Molecular Biology and Translational Science. Elsevier Inc.; 2015. 383–396 p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.06.001>
32. Tsou BC, Bressler NM. Visual acuity reporting in clinical research publications. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(6):651–3.
33. Le. PBMJK. Clindamycin - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [citado el 15 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519574/>
34. Kelle DB, Brendan J. Dexamethasone - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. 2019 [citado el 15 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482130/>
35. Puckett Y, Gabbar A, Bokhari. AA. Prednisone - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [citado el 15 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534809/>

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Tratamiento intravítreo versus oral en retinocoroiditis por toxoplasma Instituto Nacional de Oftalmología 2015-2017	¿Cuál es la efectividad del tratamiento intravítreo versus oral en pacientes con retinocoroiditis por toxoplasma en el Instituto Nacional de Oftalmología durante el 2015–2017?	<p><b>Objetivo general</b></p> <p>Determinar la efectividad del tratamiento intravítreo versus oral en pacientes con retinocoroiditis por toxoplasma en el Instituto Nacional de Oftalmología (INO) durante el 2015–2017.</p> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <p>Determinar la frecuencia de respuesta al tratamiento, tiempo transcurrido y grado de vitreitis final en pacientes con retinocoroiditis por toxoplasma atendidos en el Instituto Nacional de Oftalmología durante el periodo 2015–2017</p> <p>Determinar la frecuencia de respuesta al tratamiento, tiempo transcurrido y grado de vitreitis final en pacientes con retinocoroiditis por toxoplasma tratados con clindamicina, cotrimoxazol más</p>	<p><b>Hipótesis general</b></p> <p>El tratamiento con clindamicina y dexametasona intravítrea es más efectivo que el tratamiento sistémico oral con clindamicina, cotrimoxazol más prednisona en pacientes con retinocoroiditis por toxoplasma atendidos en el Instituto Nacional de Oftalmología durante el 2015–2017.</p>	<p>Según la intervención del investigador : Observacional</p> <p>Según el alcance: Explicativo</p> <p>Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Longitudinal</p> <p>Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo</p>	<p><b>Población de estudio</b></p> <p>Son 214 pacientes con retinocoroiditis por <i>Toxoplasma gondii</i> atendidos en el INO durante el periodo 2015-2017.</p> <p><b>Procesamiento de la información</b></p> <p>Para la obtención de la información, se confeccionará una base de datos en las cual se registrará la información de acuerdo a la codificación de variables (anexo 5). Los datos obtenidos mediante los procedimientos descritos, se ingresarán a una base de datos en el Software SPSS versión 24, para su procesamiento. Los resultados se reportarán en formato de cuadros y/o gráficos Excel. El análisis estadístico de los datos será descriptivo y se realizará la interpretación de los mismos y se darán las conclusiones obtenidas. Para describir las variables se utilizarán medidas de frecuencia, porcentaje y desviación estándar. Se elaborarán cuadros de 2 x 2 para variables categóricas y se analizarán usando Chi cuadrado o</p>	Ficha de recolección de datos (anexo 2).

		<p>prednisona en el Instituto Nacional de Oftalmología durante el periodo 2015–2017.</p> <p>Comparar la efectividad del tratamiento de clindamicina y dexametasona intravítrea con la del tratamiento sistémico oral con clindamicina, cotrimoxazol más prednisona en los pacientes con retinocoroiditis por toxoplasma atendidos en el INO durante el periodo 2015–2017.</p>			<p>prueba F. Para variables cuantitativas se utilizará la prueba T para datos apareados o la U de Mann Whitney para la que nos sigan distribución normal. Se considerará significativo un valor <math>p &lt; 0.05</math> con in intervalo de confianza de 95%.</p> <p>para su procesamiento. Los resultados se reportarán en formato de cuadros y/o gráficos Excel. El análisis estadístico de los datos será descriptivo y se realizará la interpretación de los mismos y se darán las conclusiones obtenidas. Para describir las variables se utilizarán medidas de frecuencia, porcentaje y desviación estándar. Se elaborarán cuadros de 2 x 2 para variables categóricas y se analizarán usando Chi cuadrado o prueba F. Para variables cuantitativas se utilizará la prueba T para datos apareados o la U de Mann Whitney para la que nos sigan distribución normal. Se considerará significativo un valor <math>p &lt; 0.05</math> con in intervalo de confianza de 95%.</p>	
--	--	---	--	--	---	--

1. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

<b>NÚMERO DE HC</b>		
<b>EDAD (años)</b>		
<b>SEXO</b>	F	M
<b>TRATAMIENTO</b>	Sistémico oral	Intravítreo
<b>GRADO DE INSTRUCCIÓN</b>	Sin instrucción	
	Primaria	
	Secundaria	
	Superior universitaria	
	Superior no universitaria	
<b>PROCEDENCIA</b>	Lima - Callao	
	Provincias	
<b>Ig AL INICIO DEL TRATAMIENTO</b>		
<b>IgG</b>	Positivo	Negativo
<b>IgM</b>	Positivo	Negativo
<b>Fecha de inicio de tratamiento</b>		
<b>TIEMPO TRANSURRIDO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO (SEMANAS)</b>		
<b>OJO AFECTADO Y LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN</b>	OD	OI
<b>PERIFÉRICA</b>		
<b>AGUDEZA VISUAL</b>	OD	OI
<b>INICIO DE TRATAMIENTO</b>		
<b>FIN DE TRATAMIENTO</b>		
<b>GRADO DE TURBIDEZ DE LA VITREITIS</b>	INICIO	FIN DE TRATAMIENTO
<b>0: Nula</b>		
<b>0.5+: Mínima</b>		
<b>1:Leve</b>		
<b>2:Moderada</b>		
<b>3:Severa</b>		
<b>4:Muy severa</b>		
<b>EVOLUCIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD</b>	Inactiva	
	Empeoramiento	
	Mejoría	
	Remisión	

## 2. CLASIFICACIÓN DE LA TURBIDEZ VÍTREA (GRUPO SUN)

GRADO	VITRITIS	SIGNOS
0	Nula	Ninguno
0,5+	Mínima	Polo posterior claramente visible con alguna celularidad
1	Leve	Detalles de polo posterior levemente turbios
2	Moderada	Detalles polo posterior muy turbios
3	Severa	Detalles polo posterior escasamente visibles
4	Muy severa	Sólo fulgor

Tomado de: Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of Vitreal inflammatory Activity in Intermediate and Posterior Uveitis. *Ophthalmology*. 1985;92(4):467–71.

### 3. CLASIFICACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA (GRUPO SUN)

GRADO	DESCRIPCIÓN
<b>Inactiva</b>	Ninguna célula
<b>Empeoramiento</b>	Aumento en 2 pasos en el nivel de inflamación
<b>Mejoría</b>	Reducción en 2 pasos en el nivel de inflamación o reducción a grado 0
<b>Remisión</b>	Inactividad durante más 3 meses tras retirada de tratamiento

Tomado de: Jabs D a. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. Am J Ophthalmol. 2005;140(3):509–16.

#### 4. TABLA DE CODIFICACIÓN PARA ELABORAR LA BASE DE DATOS

VARIABLE	CATEGORÍAS Y SUS VALORES	CÓDIGO PARA BASE DE DATOS
EDAD	No categórica	-
SEXO	Femenino – Masculino	Femenino: 1 Masculino: 0
LUGAR DE PROCEDENCIA	Lima – Callao Provincia	Lima – Callao: 1 Provincias: 0
GRADO DE INSTRUCCIÓN	Sin instrucción Primaria Secundaria Superior universitaria Superior no universitaria	Sin instrucción: 0 Primaria: 1 Secundaria: 2 Superior universitaria: 3 Superior no universitaria: 4
LATERALIDAD	Ojo derecho (OD) Ojo izquierdo (OI)	OD: 0 OI: 1
UBICACIÓN ANATÓMICA DE LA LESIÓN	Región macular Región periférica	Región periférica: 1
TRATAMIENTO	<b>SISTÉMICO POR VIA ORAL:</b> Cotrimoxazol (800/160mg) VO C/24 horas + Clindamicina (300mg) VO c/24horas + Prednisona (1mg/jg peso) c/24 horas por lo menos durante 6 semanas <b>INTRAVÍTREO:</b> Clindamicina (1mg) y Clindamicina (1mg)	Sistémico: 0 Intravítreo: 1
GRADO DE VITREÍTIS	0: Nula 0,5+: Mínima 1:Leve 2:Moderada 3:Severa 4: muy severa	Nula: 0 Mínima: 1 Leve: 2 Moderada: 3 Severa: 4 Muy severa: 5
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	INACTIVA: Ninguna célula EMPEORAMIENTO: Aumento en 2 pasos en el nivel de inflamación MEJORÍA: Reducción en 2 pasos en el nivel de inflamación o reducción a grado 0 de Nussenblat.	Inactiva: 0 Empeoramiento: 1 Mejoría: 2
SEROLOGÍA PARA TOXOPLASMOSIS	Positivo Negativo	Positivo: 1 Negativo: 0
TIEMPO TRANSCURRIDO PARA RESPUESTA AL TRATAMIENTO	<6semanas ≥ 6 semanas	<6semanas: 0 ≥ 6 semanas: 1