

Abordaje farmacológico integral del tratamiento de la reactivación de la enfermedad de Chagas en pacientes con HIV/sida

Recibido: 10/02/2016 Aceptado: 25/07/2016

Leila M. Pastur¹

Resumen

La reactivación de la enfermedad de Chagas en pacientes HIV/sida con bajos recuentos de LTCD4 es un problema que complica el manejo de ambas infecciones. Se dispone actualmente de dos fármacos antichagásicos con eficacia debidamente documentada en pacientes no coinfectados. Sin embargo, existe poca evidencia y experiencia clínica en cuanto a la eficacia y la seguridad del tratamiento integral en este grupo de pacientes susceptibles de sufrir distintos efectos adversos a fármacos y con altas tasas de mortalidad a corto y mediano plazo. En el presente artículo se describen las consideraciones (en especial las que atañen a la potenciación de efectos adversos y la posibilidad de interacciones farmacológicas), que deben tenerse en cuenta acerca del tratamiento antirretroviral, antichagásico y anticonvulsivante conjunto y los esquemas terapéuticos más adecuados para pacientes coinfectados.

Palabras clave: enfermedad de Chagas, HIV, beznidazol.

Introducción

La enfermedad de Chagas (Ech), es una antropozoonosis parasitaria endémica de Latinoamérica causada por el protozooario *Trypanosoma cruzi*. Es transmitida por insectos hematófagos de la subfamilia triatominae cuya especie con mayor capacidad vectorial y mayor distribución geográfica es el *Triatoma infestans* (1).

Fue clasificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), al igual que otras enfermedades tropica-

¹Jefe de Trabajos Prácticos. Cátedra de Farmacia Clínica. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Farmacéutica de guardia. Servicio de Farmacia Clínica. Instituto Privado de Oncología Alexander Fleming. Farmacéutica de guardia. Servicio de Farmacia y Esterilización. Hospital de Agudos Parmenio Piñero. Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria.

Dirección para correspondencia:

Leila M. Pastur. Ingeniero Marconi 3170. 1636 Olivos. Buenos Aires. Argentina. E-mail: leila_pastur@hotmail.com

Conflicto de intereses:

La autora expresa no poseer conflicto de intereses.

les infecciosas, como "enfermedad olvidada". En inmunocompetentes, la Ech sin tratamiento farmacológico tiene curso crónico (con o sin compromiso cardíaco o del tubo digestivo) (2,3). En estados de inmunodepresión con compromiso de la inmunidad celular, como es el caso de la infección por HIV/sida, la mayoría de los casos descriptos son reactivaciones de la infección crónica en pacientes con recuentos de LTCD4 menores de 200 células/ μ l³ (4-6). Dichas reactivaciones afectan gravemente al sistema nervioso central (SNC) y se manifiestan en forma atípica (7) con cuadros de convulsiones tónico clónicas generalizadas y hemiparesias. La afectación del miocardio es menos frecuente y se asocia en un contexto clínico e histológico a miocarditis (5). A nivel del SNC las formas clínicas de presentación son la meningoencefalitis con presencia de tripomastigotes en líquido cefalorraquídeo (LCR) y la encefalitis necrotizante multifocal abscedada con hallazgos de masa ocupante, pseudotumor o "chagoma" (8), presencia de nidos de amastigotes y LCR con moderada pleocitosis, linfocitosis e hiperproteínoorraquia. En pacientes coinfectados, la reactivación de la Ech presenta mal pronóstico y cursa con elevada mortalidad (9,10) sin tratamiento precoz de ambas infecciones.

El chagoma no puede diferenciarse ni clínica ni radiológicamente de la toxoplasmosis cerebral, otras encefalitis necrotizantes y del linfoma primario de SNC (7). Sin embargo, en el 85% de las de meningitis chagásicas agudas se puede encontrar *T. cruzi* en el LCR (5,10).

La elevada tasa de mortalidad observada 87,5% (8) puede correlacionarse principalmente con el retraso en el diagnóstico debido a diversas causas: similitud con el cuadro de toxoplasmosis cerebral (primera causa de masa ocupante cerebral en el sida); recuento de LTCD4 menores a 200 células/ μ l³, un bajo índice de sospecha de Ech por las características de presentación clínica atípica y en regiones urbanas de baja endemicidad, falta de evaluación de las vías alternativas de transmisión (transfusiones de hemoderivados y uso de drogas endovenosas) (8,11) y retraso en el inicio del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) para evitar un síndrome de reconstitución inmune (6,12).

Situación actual del tratamiento antichagásico y recomendaciones

Hace más de tres décadas que sólo existen dos drogas nitroheterocíclicas tripanocidas aprobadas y disponibles en el mercado para el tratamiento etiológico

de la Ech: nifurtimox y benznidazol. La eficacia de ambos fármacos es mejor para las formas extracelulares del *T. cruzi* presentes en la fase aguda que para las formas intracelulares que causan el estadio crónico con o sin patología demostrada, especialmente en mayores de 50 años de edad (1) donde actualmente su utilización es controvertida dado el perfil de efectos adversos y el bajo nivel de evidencia disponible en cuanto al impacto clínico del tratamiento. A la actualidad, tampoco hay evidencia que demuestre la eficacia del posaconazol en la erradicación de amastigotes intracelulares (3,11).

El nifurtimox es un análogo de nitrofuranos, con efecto tripanocida. La dosis terapéutica recomendada es de 8 a 10 mg/kg/día, fraccionado cada 8 horas durante 90 a 120 días (1,4). Los efectos secundarios se presentan en el 30% de los casos (mayoritariamente en los adultos), siendo los más frecuentes las náuseas, los vómitos, la diarrea y la dermatitis. La anorexia y la pérdida de peso son efectos adversos de tipo dosis dependiente. También se observa compromiso del SNC con insomnio, cefalea, excitación psíquica, alucinaciones, parestesias y psicosis (1,13). La hepatotoxicidad suele presentarse alrededor del día 30 de tratamiento con tripanocida, mientras que la polineuropatía periférica aparece hacia el final del tratamiento siendo poco eficaz la intervención profiláctica con piridoxina y vitaminas del complejo B (1).

El benznidazol es el antiparasitario tripanocida de primera elección para el tratamiento de la Ech y es considerado por la OMS como un "medicamento esencial". La dosis terapéutica recomendada es de 5 a 7,5 mg/kg/día, fraccionado cada 8-12 hora durante 30 a 60 días (1,4). Entre los efectos adversos más frecuentes se observa la farmacodermia (8) con erupción cutánea que aparece entre el día 7 y 10 de tratamiento, el edema generalizado, fiebre, adenopatías, mialgias y artralgias; depresión de la médula ósea (leucopenia) y fenómenos neurotóxicos periféricos y a nivel del SNC (1,12). Ante la aparición de efectos adversos leves es posible disminuir la dosis utilizada o suspender la antibioticoterapia transitoriamente mientras se efectúa el tratamiento sintomático. Controlados los efectos adversos se puede readministrar la dosis óptima en forma gradual (en 3 días), asociada siempre al tratamiento sintomático. En caso de reiteración de estos signos de intolerancia o compromiso del estado general, se debe suspender inmediatamente la administración del fármaco (1).

Si bien no existe evidencia ni consenso definitivo respecto a la duración de los esquemas de tratamiento ni de profilaxis secundaria, dada la gravedad de los ca-

sos descritos en la bibliografía parece razonable indicar la utilización de cualquiera de los dos antiparasitarios que esté disponible al momento del diagnóstico de la Ech, tanto en la fase aguda como en las reactivaciones en pacientes con HIV/sida, a dosis plena por 90-120 días o hasta lograr los objetivos de negativización de la serología convencional (1,4). Debe considerarse que la resistencia de cepas de *T. cruzi* hacia ambos fármacos, se correlaciona con la depleción de las copias del gen que codifica para una NADPH flavinaoxido-reductasa (14). Por lo tanto, la selección de uno u otro fármaco para el tratamiento de la infección, no debería determinarse por la respuesta clínica sino por la tolerancia selectiva del paciente a los efectos adversos.

La terapia supresiva o la profilaxis secundaria en los individuos asintomáticos con serología positiva para *T. cruzi* con cifras de LTCD4 inferiores a 200 células/ μ l3 debe continuarse o iniciarse con benznidazol a la dosis habitual de 5 mg/kg/día tres veces por semana o en una pauta diaria de 200 mg, mientras los LTCD4 no superen las 200 células/ μ l3 (1,4) y la carga viral no esté controlada como mínimo durante seis meses con el TARGA (11). Como en el caso de otras infecciones oportunistas, podría evaluarse la posibilidad de implementar un esquema de profilaxis para pacientes con serología positiva para VIH-1 e infección crónica por *T. cruzi* con recuentos de LTCD4 menores a 200 células/ μ l3.

Según lo expuesto, ambos fármacos presentan una serie de inconvenientes que deben tenerse en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento: su eficacia varía en función del tiempo de infección, poseen baja tolerancia y altas tasas de abandono especialmente en adultos, la duración del tratamiento es prolongada, la disponibilidad de los fármacos y la necesidad de seguimiento farmacoterapéutico estrecho disminuye la adherencia, no existen formulaciones pediátricas adecuadas y el perfil de efectos adversos es relevante. Es importante destacar que no se recomienda suspender el TARGA o retrasar su inicio (aún a expensas de facilitar la recuperación del sistema inmune del paciente), en la infección aguda oportunista o en la reactivación de Ech, pero debe evaluarse indefectiblemente su adecuación frente a la coadministración de la farmacoterapia antichagásica y al tratamiento sintomático del cuadro convulsivo.

Farmacocinética e interacciones de relevancia clínica

El mecanismo de acción de ambos fármacos no se conoce con exactitud. Algunos estudios indican que

actúan a través de la generación de radicales libres a partir de radicales nitrogenados producidos por las nitrorreductasas humanas en condiciones de aerobiosis. La deficiente actividad detoxificadora del *T. cruzi* lo haría mucho más sensible a este efecto deletéreo que las células humanas (14). La mayor parte del metabolismo de estos fármacos se lleva a cabo en el hígado por el sistema citocromo P 450 (CYP P450) y en pequeñas fracciones por las enzimas xantinaoxidorreductasa y aldehído oxidasa (14). Se desconocen las isoenzimas específicas del CYP P450 implicadas en el metabolismo de ambos fármacos y si podrían potencialmente llegar a modificar el metabolismo de otros fármacos (15), en especial el de los antirretrovirales y antibióticos utilizados en la profilaxis y tratamiento de otras infecciones oportunistas. Ambos antiparasitarios atraviesan la barrera placentaria y son teratogénicos en animales, por lo que no se recomienda su administración a mujeres embarazadas, en edad fértil sin un soporte anticonceptivo responsable y durante la lactancia. Su uso está contraindicado en enfermedad renal y hepática terminal y en los trastornos neurológicos de base graves (1).

Un aspecto importante de la farmacoterapia de la Ech en el paciente HIV/sida a tener en cuenta es el potencial de aparición de interacciones farmacológicas entre el benznidazol o el nifurtimox con el TARGA y los fármacos de soporte del cuadro agudo, en especial los anticonvulsivantes; dado que han sido poco estudiados y las recomendaciones existentes para el tratamiento de la coinfección poseen bajo nivel de evidencia. Esta dificultad puede generar fracasos terapéuticos o aparición de toxicidad mediada por los agentes antirretrovirales como por los antiparasitarios en cuestión.

Además de desconocerse en su totalidad los mecanismos de metabolización de estos fármacos, debe considerarse que existe poca experiencia clínica en este aspecto, por lo que sería razonable evitar la asociación con fármacos inductores enzimáticos (15) como los anticonvulsivantes clásicos (carbameceptina, fenitoína y fenobarbital), y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR): nevirapina, etravirina y en especial el efavirenz dado el similar perfil de efectos adversos a nivel de la esfera neuropsíquica de este fármaco. La inducción podría generar un aumento de formación de metabolitos reactivos de los antiparasitarios, con elevación de las concentraciones plasmáticas y riesgo aumentado de toxicidad (16).

Por el contrario, la coadministración con antirretrovirales por excelencia inhibidores de la CYP 3A4 (15) como son los inhibidores de la proteasa (IP): ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, inhibidores de algu-

nas isoenzimas (1A2 y 2C9) como son el efavirenz y la etravirina e inhibidores del CYP 2C19 como es el caso de la oxcarbamacepina y la etravirina, podría resultar en una pérdida potencial de la eficacia terapéutica del tratamiento tripanocida.

El uso de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR) como el abacavir y la zidovudina (16) y otros antirretrovirales como el efavirenz, nevirapina, etravirina, darunavir, fosamprenavir y maraviroc debe evitarse por similitud en el perfil de efectos adversos con el beznidazol y el nifurtimox en cuanto a reacciones de hipersensibilidad, reacciones a nivel hematológico y hepatotoxicidad (efecto adverso de tipo dosis y tiempo dependiente).

Los anticonvulsivantes se utilizan en el tratamiento de soporte de la sintomatología de la reactivación de la Ech a nivel del SNC en pacientes HIV/sida, haciendo imperioso un análisis adecuado del perfil de efectos adversos de estos fármacos y una selección de aquellos que poseen un metabolismo alternativo al sistema microsomal hepático. El levetiracetam se metaboliza en varios tejidos corporales por medio de la hidrólisis enzimática. Está indicado en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización, puede utilizarse en pacientes pediátricos y se halla disponible para la administración endovenosa. En crisis convulsivas, se administra en dosis de 20 mg/kg en infusión de 5-15 min con corrección de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Otras opciones disponibles para la administración por vía oral en tratamientos crónicos son la oxcarbamacepina, la cosamida y la zonisamida. En estos casos, es importante monitorizar la aparición de alteraciones hematológicas y del ionograma, la pérdida de peso, la aparición de bradicardia y las reacciones de hipersensibilidad cutánea. En el caso de las benzodiazepinas, el diazepam o el lorazepam administrados por vía endovenosa directa en dosis de 5 mg/ml y 4 mg/ml respectivamente para el control de las crisis convulsivas ofrecen una alternativa segura dadas sus características farmacocinéticas (PKC) y su perfil de metabolismo hepático. También se hallan disponibles para administración rectal.

Los inhibidores de la integrasa (IIn) como el raltegravir, el vitegravir y dolutegravir se eliminan por glucuronidación hepática mediada por la UGT1A1 (16), pero debe tenerse en cuenta que tanto el vitegravir como el dolutegravir también se metabolizan en una cierta fracción a través del CYP 3A4. Poseen un excelente perfil de tolerabilidad y bajo potencial de interacciones PKC. El raltegravir brinda una excelente potencia en la reducción de la carga viral pero debe conside-

rarse su administración junto con otros antirretrovirales activos en pacientes con historia de resistencia dada su baja barrera genética.

El tenofovir, un inhibidor nucleotídico de la transcriptasa reversa, se elimina prácticamente en su totalidad a través de la orina por filtración glomerular (FGR) y por secreción tubular activa. No posee potencial de interacciones PKC a nivel hepático. Un punto importante es la monitorización de la función renal dado que estos pacientes suelen tener factores de riesgo asociados que pueden incrementar la aparición de nefropatía tubular con el uso crónico de tenofovir (bajo peso corporal, bajo valores de LTCD4 y utilización concomitante de fármacos nefrotóxicos). Las pautas de alarma son el deterioro progresivo del FGR, FGR <90 mL/min sin otra causa, hipofosfatemia, aumento confirmado del cociente P/C, proteinuria tubular y síndrome de Fanconi por lo general incompleto (12,17).

Conclusiones

En los pacientes HIV/sida con reactivación de Ech a nivel del SNC debe instaurarse tempranamente un tratamiento farmacológico integral adecuado a las características tanto de la infección por el virus del HIV como a la infección por el *T. cruzi*, incluyendo las consideraciones pertinentes dadas las limitaciones en la utilización de ciertos fármacos antirretrovirales y de soporte como los son en este caso los anticonvulsivantes clásicos. La elevada tasa de mortalidad en este grupo de pacientes coinfectados, hace imperiosa la implementación de tratamientos precoces, eficaces y seleccionados. La administración conjunta de beznidazol o nifurtimox y la pauta de tratamiento antirretroviral basado en raltegravir con tenofovir/lamivudina o tenofovir/emtricitabina parece ser segura y eficaz en pacientes *naïve* frente a los demás esquemas terapéuticos disponibles. En ausencia de evidencia de calidad y experiencia clínica documentada sobre las potenciales interacciones farmacológicas entre beznidazol o nifurtimox y el TARGA, parece razonable la recomendación de evitar pautas de tratamiento antirretroviral que incluyan determinados IP e INNTR a fin de prevenir fallas futuras y toxicidad incrementada del tratamiento integral de ambas infecciones. En el caso de que deba prescribirse un IP, el darunavir y el atazanavir (este último con la posibilidad de dosificación sin *boosteo* con ritonavir), serían los más apropiados en pautas que incluyan tenofovir/emtricitabina o tenofovir/lamivudina. Debe monitorizarse la aparición de erupciones cutáneas y el aumento temprano de la bilirrubinemia indirecta para el caso específico del atazanavir.

Referencias

1. Guías para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas). Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2012. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/chagas/index.php/informacion-para-equipos-de-salud/guia-de-diagnostico-y-tratamiento>.
2. López M.O. Meningoencefalitis chagásica en un paciente con infección por VIH/SIDA con sobrevida a tres años: Caso clínico. *RevChillInfect* 2010;27(2):160-164.
3. Molina Israel, J. M.D *et al.* Randomized Trial of Posaconazole and Benzimidazole for Chronic Chagas' Disease. *N Engl J Med* 370;20 nejm.org may 15, 2014.
4. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents 2015. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
5. Corti M, Yampolsky C. Prolonged survival and immunoreconstitution after chagasic meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006;39:85-8.
6. Recomendaciones para el tratamiento y profilaxis de infecciones oportunistas y otras enfermedades relacionadas en pacientes HIV+. Comisión SIDA-SADI. Buenos Aires. Ediciones Guadalupe. 2008.
7. Del Castillo M, Mendoza G, Oviedo J, Pérez Blanco RP, Anselmo AE, Silva A M. AIDS and Chagas disease with central nervous system tumor-like lesion. *Amer J Med* 1990;88:693-4.
8. Sztokhamer D, Arias L, Dinerstein E, Gustincic M, Gárgano S. Reactivación de enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana) con compromiso cerebral, en pacientes VIH/sida en Argentina. Actualizaciones en sida 2010;68:49-54.
9. Valerga M, Bases O, Martin M, Papucci T. Encefalitis multifocal en un paciente con SIDA. *EnfermInfeccMicrobiolClin* 2005;23:569-70.
10. Yoo T, Mlikotic A, Cornford M, Beck C. Concurrent cerebral American Trypanosomiasis and toxoplasmosis in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 2004;39(4):30-4.
11. Vaidian A, Weiss L, Tanowitz H. Chagas' disease and AIDS. *Kinetoplastid Biol Dis.* 2004;3:2. Medline.
12. IV Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral 2014-2015. Sociedad Argentina de Infectología. Buenos Aires. Ediciones Guadalupe. 2015. Disponible en: <http://www.sadi.org.ar/recomendaciones-y-consensos>
13. Castro JA. Contribution of Toxicology to the problem of Chagas disease (American Trypanosomiasis). *Biomed Environ Sci* 2000;13:271-279.
14. Castro JA. Efectos tóxicos de los fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de chagas. *Ciencia e Investigación.* 2014;64 (5):78-90.
15. <http://www.interaccionesvih.com/html/interacciones.html>* Hospital Universitario de Barcelona.
16. A. Rodríguez-Guardadoa, M. Tusetb M, V. Asensia, JM. Miro. Infección combinada por virus de la inmunodeficiencia humana y enfermedad de Chagas tratada satisfactoriamente con benznidazol y una pauta de tratamiento antirretroviral basada en raltegravir: descripción de un caso. *Cartas científicas. MedClin (Barc).* 2011;137(6):278-280.
17. European Aids Clinical Society. Guías clínicas EACS 7.1. Noviembre 2014.

Comprehensive pharmacological approach to treatment of reactivation of Chagas disease in patients with HIV/AIDS

Summary

Reactivation of Chagas Disease in patients HIV/AIDS with low counts LTCD4 is a problem that complicates management of both infections. There are currently two antiparasitic drugs properly documented efficacy in patients non-co-infected patients. However, there is little evidence and clinical experience regarding the efficacy and safety of an integral treatment in this group of patients, who are susceptible of suffering diverse adverse drug reactions and who have high mortality rates both in the short and long-term. In this article we describe the considerations (especially those related to adverse effects and possibility of pharmacological interactions) that must be taken into account during the combined antiretroviral, antichagasic and anticonvulsant treatment, as well as the most convenient treatment for patients described co-infected.

Keywords: Chagas disease, HIV, beznidazol.