

Tratamiento de la fase aguda de la toxoplasmosis cerebral con Clindamicina - Falcidar (pirimetamina-sulfadoxina) en pacientes infectados por VIH

Jorge Enrique Gómez-Marín MD. MSc. Ph.D.* **,
Fernando Alvarado MD. MSc.***, Carolina Hernández MD. **,
Sonia Cuervo MD. **, Jaime Saravia MD.**

Resumen

Objetivos: en Colombia y otros países no se consigue pirimetamina o sulfadiazina solas. La única combinación disponible es la de pirimetamina-sulfadoxina (Falcidar) sobre la cual no se han hecho reportes acerca de su uso para toxoplasmosis cerebral. Este estudio revisa los resultados con la combinación Clindamicina + Falcidar. **Diseño y lugar:** se estudia retrospectivamente una serie de 18 casos de toxoplasmosis cerebral (TC) atendidos en el Hospital San Juan de Dios en Santafé de Bogotá, Colombia, durante el período de enero de 1995 a marzo de 1999 y que tenían un diagnóstico confirmado de infección por VIH. **Resultados:** el promedio de edad de los pacientes fue de 35 años (rango: 24-46); 16 casos fueron hombres y 2 mujeres. La TC fue la primera manifestación de SIDA en 66% de los pacientes. La serología IgG anti-Toxoplasma por inmunofluorescencia indirecta se realizó en

16 casos, fue positiva en 15 (93%). El tratamiento llevó a mejoría clínica completa en 13 de 15 casos que no murieron (86%). Tres casos fallecieron pero esto fue probablemente asociado con larga evolución previa. Hubo reacciones alérgicas a las sulfonamidas en 5 casos (27%), una de ellas como síndrome de Stevens-Johnson. **Conclusiones:** la TC es frecuentemente la primera manifestación de SIDA. La focalización neurológica, la alteración de la conciencia, la cefalea y las convulsiones son manifestaciones frecuentes. La IgG anti-Toxoplasma es casi siempre positiva, y frecuentemente en títulos altos ($\geq 1:512$). El tratamiento con clindamicina más pirimetamina-sulfadoxina fue efectivo en proporciones semejantes a las reportadas en la literatura con Pirimetamina-sulfadiazina **Palabras clave:** Toxoplasmosis cerebral, HIV, Falcidar, Pirimetamina, Sulfadoxina. **b**

Infectio 2001; 5(3): 163-169

* Centro de Investigaciones Biomédicas, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío

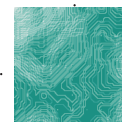
** Unidad de Parasitología, Departamento de Salud Pública y Tropical e Instituto de Salud en el Trópico, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá D.C. Colombia

*** Unidad de Infectología, Departamento de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá D.C., Colombia.

Correspondencia: Jorge E. Gómez Marín, Centro de Investigaciones Biomédicas, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío, Armenia (Q), Colombia

Teléfono-Fax: 57-67460168

e-mail: jegomezmarin@hotmail.com



Introducción

La toxoplasmosis cerebral (TC) es una seria complicación en la personas infectadas por el VIH. Los pacientes pueden desarrollar una amplia variedad de sintomatología. El diagnóstico se basa en la presencia de hallazgos clínicos y radiológicos y su confirmación se basa en una respuesta favorable radiológica y clínica. En Colombia existen pocos reportes publicados sobre esta entidad. Nosotros encontramos dos estudios retrospectivos, uno realizado por Silva y col (1) que describió una serie de 21 episodios durante los primeros años de la epidemia en Bogotá (1988-1993). Luego Corral y col (2) describen 33 casos vistos entre 1988 y 1994 en Cali. La importancia de la TC en Colombia puede ser apreciada si se tiene en cuenta que hasta 1993 existían 50.000 casos de infectados por HIV. El riesgo de desarrollar TC es entre 30-40% en los pacientes VIH positivos para aquellos que tienen anticuerpos para *Toxoplasma*. El porcentaje de pacientes VIH con anticuerpos anti-*Toxoplasma* es de más del 60% (3). Por ello en Colombia se pueden esperar entre nueve a doce mil casos de TC.

De manera extraordinaria a pesar de esta frecuencia, que es ampliamente reconocida por los clínicos, en Colombia -así como en otros países de América Latina- no se obtienen presentaciones comerciales individualizadas de pirimetamina o sulfadiazina. La administración de una combinación de pirimetamina y sulfadiazina es la terapia que se ha demostrado tiene mayor eficacia para el tratamiento de la toxoplasmosis cerebral. En un estudio multicéntrico europeo con 299 pacientes, la combinación pirimetamina-sulfadiazina fue más efectiva que la combinación pirimetamina-clindamicina, sobre todo en la fase de mantenimiento (4). En vista de la ausencia de presentaciones comerciales individualizadas de estos medicamentos, los clínicos que tratan los casos de toxoplasmosis cerebral en nuestro medio se han visto obligados a utilizar terapias alternativas. Sin embargo los resultados de estas experiencias no han sido revisadas ni

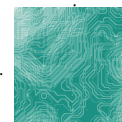
socializadas. Se ha sugerido, por ejemplo, el uso del Trimetroprim - sulfametoxazol en el manejo de la toxoplasmosis cerebral, sin embargo en un estudio italiano con 71 pacientes, la respuesta terapéutica fue de sólo el 57% cuando con Pirimetamina-sulfadiazina ha sido de más del 80% (5).

Nosotros -y colegas en otras instituciones- hemos preferido el tratamiento con Falcidar, droga de muy bajo costo y fácil administración. En nuestro caso hacemos una combinación con Clindamicina más Falcidar. El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión retrospectiva de los casos con toxoplasmosis cerebral que fueron tratados con una combinación de pirimetamina-sulfadoxina más clindamicina, en los pacientes del programa de VIH de la Unidad de Infectología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá. Se buscó determinar cual fue el porcentaje de éxito terapéutico así como el tipo y frecuencia de reacciones alérgicas que se presentaron desde que fue adoptado este esquema.

Pacientes y Métodos

Criterios de inclusión y exclusión

El trabajo fue un estudio retrospectivo en el cual se revisaron las historias clínicas de los casos con diagnóstico anotado de toxoplasmosis cerebral (TC) atendidos en el Hospital San Juan de Dios durante el periodo de enero de 1995 a marzo de 1999. Se retuvieron para análisis las historias de pacientes que presentaron síntomas de lesión neurológica central acompañada de lesiones del tipo de masa o absceso cerebral en la tomografía axial computadorizada (TAC) o la resonancia magnética nuclear, y que recibieron tratamiento con la combinación de pir1metamina-sulfadoxina más clindamicina. Todos los pacientes debían tener la serología positiva para HIV por dos técnicas diferentes. Fueron excluidas las historias de pacientes VIH positivos hospitalizados por síntomas neurológicos en los cuales se encontró *Cryptococcus* en coloración de LCR con tinta china, o cultivo positivo para este



hongo y/o prueba VDRL reactiva en LCR, incluyendo aquellas infecciones mixtas en quienes podían coexistir *Cryptococcus* y toxoplasmosis.

Variables analizadas

Los datos fueron extraídos de la historia clínica y se codificaron y tabularon usando el programa Excel versión 1997. Los análisis estadísticos se hicieron con Epi-info versión 6. Las variables analizadas fueron: edad, preferencias sexuales, síntomas al ingreso, estado de conciencia, profilaxis, tiempo de profilaxis, tiempo con VIH, primera manifestación clínica luego del diagnóstico de infección por VIH, tratamiento, tiempo de tratamiento en días, tratamiento con esteroides, mejoría clínica y radiológica, serología IgG anti-*Toxoplasma*, localización de la lesión en TAC y número de lesiones y conteo CD4. La mejoría clínica fue clasificada como total si remitían completamente los síntomas iniciales, parcial si hubo remisión de algunos pero no todos los síntomas iniciales o mejoría parcial de algún déficit motor o sensitivo.

Esquema de tratamiento

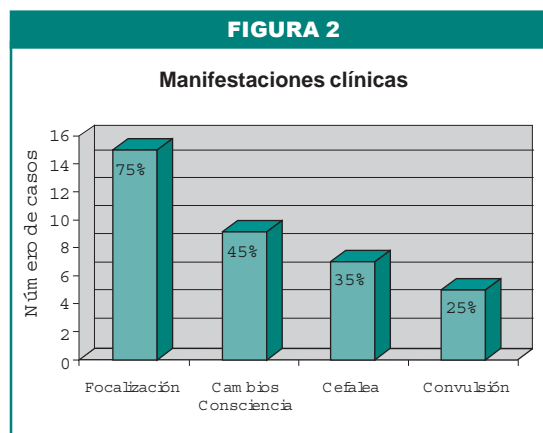
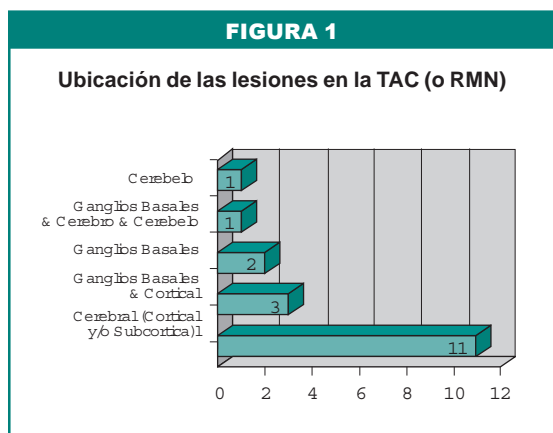
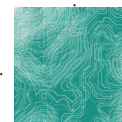
Las drogas y dosis utilizadas fueron Clindamicina 600 mg IV cada 6 horas más Sulfadoxina/Pirimetamina tabletas de 500/25 mg las cuales se administraban 4 tabletas iniciales, seguido de 2 tabletas por día. La administración fue vía oral para el Falcidar, en los casos con alteración del estado mental este se administraba por sonda nasogástrica. Adicionalmente, se usaba ácido fólico 10 mg diarios por vía oral. Este esquema para fase aguda se ordenaba usualmente hasta que era dado de alta del hospital.

Resultados

A partir de los datos de registro de pacientes del programa de atención para VIH, se buscaron las historias clínicas de los casos con diagnóstico anotado de toxoplasmosis cerebral (TC) atendidos en el Hospital San Juan de Dios durante el periodo de enero de 1995 a marzo de 1999. Entre 48 historias con este diagnóstico

no se encontraron 22 historias y 8 pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión. En 18 casos se cumplieron con los criterios de sintomatología compatible y tratamiento con pirimetamina-sulfadoxina y clindamicina. Los casos retenidos para análisis tenían un diagnóstico confirmado de infección por VIH. En ellos el promedio de edad fue de 35 años (rango 24-46), 16 casos fueron masculinos y 2 femeninos. La estancia hospitalaria fue de 21 días con un rango de 1 a 54. El 40% tenían preferencia homosexual, 33% heterosexual y 26% bisexual. Las dos mujeres eran heterosexuales. La TC fue la primera manifestación de infección por VIH en 66% de ellos y el recuento de CD4 tuvo un promedio de 130/mm³ con rango entre 50 y 279. La ubicación de las lesiones se indica en la figura 1. Sólo 4 casos tenían lesiones únicas (Tabla 1). Los síntomas más frecuentes fueron focalización neurológica sensitiva y motora en 72%, alteración del estado de conciencia en 38% y convulsiones en 27%. (Figura 2).

El resumen de los casos estudiados y de la respuesta al tratamiento se muestra en la Tabla 1. La prueba serológica para IgG anti-*Toxoplasma* fue positiva en 15 de 16 casos (93%). El tratamiento llevó a la mejoría total clínica y radiológica en 9 casos y en 4 casos no hubo datos radiológicos pos-tratamiento, pero la mejoría fue total clínicamente. En 2 casos esta mejoría fue sólo parcial. En 3 casos el desenlace fue la muerte (16%). Estos casos llegaron en estado inconsciente y sin allegados que pudieran informar el tiempo de evolución previo. El promedio de días de tratamiento intrahospitalario fue de 10,6 días en los que fallecieron versus 23,5 días en los casos que no hubo muerte (p 0,019). Esto está de acuerdo con un estado más avanzado de los casos que murieron frente a los que respondieron con mejoría. Si se toma el total de casos en los cuales hubo alguna mejoría sin tener en cuenta aquellos que murieron, el porcentaje de casos con respuesta total fue de 86% (13/15). Hubo síntomas de toxicidad al tratamiento por reacciones alérgicas en 5 casos de los 18 pacientes tratados (27%). Estas reac-



Nota: 14 pacientes tenían lesiones múltiples, y 4 pacientes lesiones únicas.

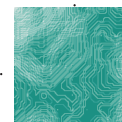
TABLA 1

Características clínicas y resultado del tratamiento con Clindamicina más la combinación Pirimetamina-Sulfadoxina de los 18 casos con toxoplasmosis cerebral en pacientes con infección por VIH en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá D.C.

No. PACIENTE	EDAD	SEXO	IgG ANTITOXO	No. LESIONES	TIEMPO DE TRATAMIENTO EN HOSPITAL	REACCIÓN CUTANEA	MEJORÍA
1	26	m	2048	Múltiples	14	No	Clin-Rx
2	48	m	ND	Múltiples	21	No	Clin-Rx
3	46	m	2048	Múltiples	24	Si	Clin
4	44	m	512	Única	15	No	Clin-Rx
5	40	f	512	Múltiples	38	No	Clin-Rx
6	29	m	16384	Múltiples	30	Si	Clin-Rx
7	31	m	ND	Única	20	No	Clin
8	40	m	1024	Múltiples	24	No	Clin
9	39	m	2048	Múltiples	6	No	Fallece
10	24	m	256	Múltiples	34	No	Clin
11	28	m	2048	Múltiples	13	Si	Clin-Rx
12	33	f	128	Múltiples	30	No	Clin. Parcial
13*	30	m	0	Múltiples	30	No	Clin. Parcial
14	31	m	512	Múltiples	16	No	Fallece
15	37	m	256	Múltiples	21	No	Clin-Rx
16	38	m	2048	Múltiples	10	No	Fallece
17	30	m	1024	Única	15	Si	Clin-Rx
18	33	m	1024	Única	36	Si	Clin-Rx

*Caso confirmado por biopsia cerebral

Abreviaturas: m: Masculino; f: Femenino; ND: No determinado; Clin: Mejoría clínica completa; Clin-Rx: Mejoría clínica y radiológica; Clin. Parcial: Mejoría Clínica parcial



ciones fueron típicas de la alergia a sulfas y uno de ellos presentó un síndrome de Stevens Jhonson. No hubo tratamientos adicionales con esteroides con la excepción del caso con síndrome de Stevens Jhonson. Tampoco se formuló trimetoprim-sulfa como terapia de profilaxis adicional.

Discusión

La asociación pirimetamina-sulfadoxina ha sido ampliamente utilizada en toxoplasmosis prenatal y congénita por los autores franceses (6-9) e igualmente en profilaxis para los pacientes con trasplante de médula ósea (10). La serie más grande reporta 78 niños con toxoplasmosis congénita tratados exitosamente con esta asociación y con niveles de eficacia comparable a la asociación pirimetamina-sulfadiazina (9). En cambio en toxoplasmosis cerebral no existen reportes al respecto. El Falcidar es accesible en nuestro medio y utilizado principalmente para tratamiento del paludismo, donde se usa generalmente en dosis única. Es por ello que los médicos no están habituados a su utilización por tiempos prolongados. Del tratamiento con pirimetamina-sulfadoxina hay que conocer muy bien su farmacocinética: dura 190 horas la excreción de la sulfadoxina (10, 11).

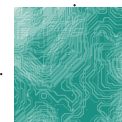
Las reacciones alérgicas pueden ser más prominentes en el inmunosuprimido por VIH quienes tienen una alta susceptibilidad a las sulfas. Sin embargo, en el caso de la serie reportada aquí se encontró que a pesar de ser utilizada en dosis diarias, la tasa de reacciones alérgicas cutáneas es similar a la reportada con sulfas de excreción rápida como la sulfadiazina: 27% en nuestra serie *versus* 25% reportada por otros estudios (12). De otra parte aquí no reportamos la toxicidad hematológica, la cual es muy alta cuando se usa sulfadiazina (12), para ello requeriremos estudios adicionales. Se debe notar que aquí hemos usado una dosificación diaria durante la fase aguda y no presentamos datos de evaluación posterior durante la fase de mantenimiento. Sobre esto nosotros proponemos que la dosis una vez superada la fase aguda sea semanal. Con el fin de determinar

si esta dosis es eficaz para evitar recaídas y el nivel de tolerancia será necesario realizar estudios prospectivos.

Nuestros datos muestran que se puede obtener una mejoría similar en la fase aguda a la reportada con pirimetamina-sulfadiazina en los casos de toxoplasmosis cerebral, utilizando la clindamicina más la asociación fija de pirimetamina-sulfadoxina y en administración diaria. La tasa de reacciones cutáneas es similar a la encontrada con pirimetamina-sulfadiazina. La mortalidad ocurrió en casos que llevaban pocos días de tratamiento, lo cual sugiere que estos pacientes tenían evoluciones prolongadas de su estado clínico. Estos pacientes llegaron inconscientes y no se pudo obtener datos del tiempo de evolución previa. Por ello nosotros calculamos una tasa de mejoría completa entre los pacientes que no murieron, con el fin de obtener una idea más cercana de la eficacia terapéutica sin el sesgo de un tratamiento demasiado tardío. Pero si se quiere evaluar el esquema con los criterios que han sido utilizados en otros estudios, se debe considerar la respuesta al tratamiento, sea total o parcial, y se tiene en cuenta cuantos murieron. Con este análisis, la eficacia terapéutica del uso de Clindamicina más Falcidar para evitar la muerte fue de 83%.

Nuestro estudio tiene la limitación de que no se determina la tasa de recaída postratamiento ni se determina la toxicidad a largo plazo. Esta es una gran preocupación y requerirá realizar un estudio amplio y con seguimiento a largo plazo, que determine cual es la tolerancia en un tratamiento de mantenimiento y que incluya la determinación de sus niveles terapéuticos en sangre (13, 14).

En conclusión, este trabajo reporta la experiencia acumulada con el uso del Falcidar en 18 casos con toxoplasmosis cerebral, en quienes hubo mejoría completa en tasas similares a las reportadas con pirimetamina-sulfadiazina y con una frecuencia de reacciones cutáneas similar. Queda por determinar sus efectos utilizándola como terapia de mantenimiento en dosis semanal. **b**



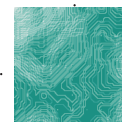
Abstract

Background: in Colombia and other countries, pyrimethamine or sulfadiazine alone are not available. The only pyrimethamine-sulfonamids combination that can be obtained is Pyrimethamine plus sulfadoxine. Sulfadoxine is a long lasting sulfonamids and there are not publications that have reported their use in cerebral toxoplasmosis (CT). **Setting:** "Hospital San Juan de Dios" in Bogotá (Colombia) during the period January 1995 to March 1999. **Methods:** retrospective study of clinical charts. **Patients:** 18 cases with clinical diagnosis of cerebral toxoplasmosis (CT). **Results:** mean age in patients was 35 years (range: 24-46); 16 were men and 2 were women. CT was the first clinical condition of AIDS in 66% of patients. IgG anti-

Toxoplasma was positive in 15 of 16 patients (93%). Treatment with a combination of clindamycin plus pyrimethamine-sulfadoxine resulted in complete clinical improvement in 13 cases of 15 cases (86%). Death occurred in 3 cases (25%) and this was probably associated with a long evolution previous to treatment. Allergic reactions occurred in 5 cases (25%), one of them presented a Stevens-Johnson reaction. **Conclusions:** treatment with a combination of clindamycin plus pyrimethamine-sulfadoxine was effective in a similar rate than reported for pyrimethamine-sulfadiazine. **Key words:** cerebral toxoplasmosis, HIV, opportunistic infections, pyrimethamine, sulfadoxine, falcidar.

Referencias

1. **Silva F, Torres A, Prada G.** Encefalitis por *Toxoplasma* y SIDA: Análisis de 27 episodios. Revista Panamericana de Infectología 1997; 1: 4-9
2. **Corral RH, Varela A, González I, Gutiérrez MI, Velásquez LH.** Toxoplasmosis en pacientes con infección por VIH. Boletín SIEI (ISS-Cali) 1996; 2: 11-16
3. **Gómez Marín JE, Corredor A, Murcia M, López MC, Alvarado F, Anzola I, Saravia J.** Evaluación de la respuesta humoral contra *Toxoplasma gondii* en pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Resumen 2.3. Cuarto Congreso Colombiano de Infectología. Infectio 1999; 3 :35
4. **Katlama C, de Wit S, O'Doherty E, van Glabeke M, Clumeck N.** Pyrimethamine-clindamycin vs. Pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996; 22: 268-275
5. **Torre D, Casari S, Speranza F, et al.** A retrospective study of treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients with trimethoprim-sulphamethoxazole. J Infect 1998; 37:15-8; 1998.
6. **Maissoneuve H, Faber C, Piens MA, Garin JP.** Toxoplasmosis congénitale: Tolerance de l'association sulfadoxine-pyrimethamine, vingt-quatre observations. Presse Med 1984; 13: 859-862
7. **Couvreur J, Thulliez P, Daffos F, Aufrant C, Bompard Y, Gesquière A, Desmots G.** Foetopathie toxoplasmique: Traitement in utero par l'association pyrimethamine-sulfamides. Arch Fr Pediatr 1991; 48:397-403
8. **Villena I, Quereux C, Pinon JM.** Congenital toxoplasmosis: value of prenatal treatment with pyrimethamine-sulfadoxine combination. Prenat Diagn. 18: 751-756; 1998
9. **Villena I, Aubert D, Leroux B, et al.** Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: Follow up of 78 cases between 1980 and 1997. Scand J Infect Dis. 30: 295-300 ; 1998
10. **Foot ABM, Garin YJF, Ribaud P,**



Devergie A, Derouin F, Glunckman E.

Prophylaxis of toxoplasmosis infection with pyrimethamine/sulfadoxine (Fansidar) in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 1994; 14: 241-245

11. **Wedekamm E, Peozza H, Forgo I, Dubach**

U. Plasma concentrations of Pyrimethamine - Sulfadoxine and evaluation of pharmacokinetic data by computerized curve fitting. *Bull WHO* 1982; 60: 115-122

12. **Doranegeon PH, Marx C, Quereux C, Fay R, Leroux B, Choisy H, Pinon JM, Wahl P.**

Les risques de l'association pyrimethamine-sulfadoxine dans le traitement antenatal de la toxoplasmose. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992; 21: 549-556; 1992

13. **Katlama C.** Diagnosis and treatment of toxoplasmosis of the CNS in patients with AIDS. *CNS Drugs* 1996; 5: 331-343

14. **Winsatanley P, Khoo S, Szwandt S, Edwards G, Wilkins E, Tija J, et al.**

Marked variations in pyrimethamine disposition in AIDS patients treated for cerebral toxoplasmosis. *J Antimicrob Chem* 1995; 36: 435-439

15. **Marx C, Foudrinier F, Trenque T, Fay R, Dupouy D, Leroux B, et al.**

Interet et perspectives du dosage de la pyrimethamine et de la sulfadoxine dans la surveillance du traitement de la toxoplasmose congenitale par Fansidar. *L'Eurobiologiste* 1993; 27: 1-6