

Experiencia terapéutica con nitazoxanida en diarrea crónica por microsporidiosis y criptosporidiosis en pacientes inmunocomprometidos oncológicos

Marcel Marcano-Lozada ¹, Silvia Molero ²

PREMIO Bristol, VIII Congreso Venezolano de Infectología, noviembre 2008

RESUMEN

Objetivo: Informar la experiencia de erradicación de *Cryptosporidium* y *Microsporidium* spp. en pacientes inmunocomprometidos con diarrea crónica utilizando nitazoxanida como terapia. **Material y Métodos:** Se Evaluaron 50 pacientes con diarrea crónica (38 mujeres y 12 hombres), edad promedio de 45 y 56 años respectivamente; mayores de edad, dieron su consentimiento informado por escrito; con diagnósticos de cáncer de vías digestivas (veintidos), mama (diez y seis), cuello uterino (siete) y próstata (cinco); además 6 presentaban infección por VIH. Se hizo diagnóstico parasitológico empleando la coloración de Kinyoun. Recibieron nitazoxanida 500 mg/VO/BID por periodos de 3, 6 y 9 días dependiendo del resultado de los controles microbiológicos. **Resultados:** Se identificó como agente único a *Cryptosporidium* spp. en 2 pacientes y *Microsporidium* sp. en 6 pacientes, y combinados en 42 pacientes. Al tercer día de tratamiento, en 30 pacientes se logró erradicación de la criptosporidiosis, persistiendo con clínica diarreica en 28 de ellos; al sexto día se evidenció cura microbiológica (erradicación parasitaria de ambos microorganismos) y clínica (cese diarrea), en un total de 40 pacientes; al noveno día de tratamiento, se logró cura clínica y microbiológica en todos los pacientes, incluyéndose en este último grupo todos los pacientes con infección VIH. Se evidenció epigastralgia en 4 pacientes que recibieron 9 días de terapia. **Conclusión.** Nitazoxanida parece ser un tratamiento eficaz y seguro en diarrea crónica micro y/o criptosporidiana en pacientes inmunocomprometidos oncológicos y es necesario realizar pesquisa microbiológica de parasitosis

emergentes y prolongación del tratamiento más allá de los 3 días convencionalmente recomendados.

Palabras clave: Criptosporidiosis, microsporidiosis, nitazoxanida, diarrea crónica, oncología.

INTRODUCCIÓN

La diarrea crónica es causa severa de morbi-mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, y afecta frecuentemente a los pacientes oncológicos, donde suele ser multifactorial (neoplásica, secundaria a quimioterapia, radioterapia y/o cirugía, infecciosa, entre otras), por lo que se debe de establecer rápidamente su etiología para tomar acciones sobre ella, además de las medidas generales de soporte.

La diarrea crónica de etiología infecciosa por protozoarios emergentes coccidios (*Cryptosporidium* sp., *Isospora belli* y *Cyclospora cayetanensis*) y microsporidiosis (*Microsporidium* sp.), es altamente frecuente en pacientes inmunocomprometidos y cada vez aparece con mayor prevalencia en la esfera oncológica debido al inmunocompromiso propio de estos pacientes (2-7), al igual que lo observado en los seropositivos para infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (8).

La respuesta terapéutica de erradicación en diarrea crónica por *Cryptosporidium* sp. no es constante en cuanto a su efectividad, más aún en pacientes inmunocomprometidos, a pesar de la existencia de terapia eficaz con nitazoxanida desde hace varios años. En microsporidiosis intestinal asociada a diarrea crónica no existe un tratamiento eficaz, a pesar de que se han ensayado múltiples terapéuticas antiparasitarias. En coccidiosis ciclo e isosporidiana la terapéutica con agentes

¹ Unidad de Microbiología Médica, Centro Ortopédico Podológico; Servicio de Infectología, Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti"; Cátedra de Microbiología, Escuela de Medicina "J. M. Vargas", Universidad Central de Venezuela.

² Médico Internista, Centro Ortopédico Podológico. marcelmarcano@yahoo.com

antibacterianos y antiparasitarios ha sido efectiva, siempre acompañada de las medidas generales de hidratación (9,10).

Debido al aumento de diarrea crónica en pacientes inmunocomprometidos, se hace necesario enfatizar el diagnóstico etiológico (8,9), y debido a la mayor frecuencia de microsporidiosis y criptosporidiosis con variable a mala respuesta terapéutica con los agentes antiinfecciosos conocidos (2,9,10), es necesario buscar optimizar las terapias actuales y definir tiempos más cortos de tratamiento para minimizar efectos adversos sin sacrificar la efectividad de erradicación parasitaria de dichas terapéuticas (11), en especial en pacientes pediátricos (12).

La mayor frecuencia de infección por retrovirus (VIH) en los pacientes oncológicos viene a agravar el inmunocompromiso y a causar un desbalance mayor en la inmunidad celular que acarrea una mayor susceptibilidad a infecciones y mayor dificultad en su tratamiento, por lo cual los medicamentos antiparasitarios deben de tener actividad destructora sobre los parásitos (13-18), independientemente de la respuesta inmunológica; por lo bien conocido del efecto devastador de las diarreas crónicas en el paciente inmunocomprometido oncológico, su rápido diagnóstico etiológico y tratamiento son prioritarios (19).

Objetivo General

Notificar la experiencia de erradicación de parasitosis emergentes por *Cryptosporidium* spp. y *Microsporidium* spp. en pacientes inmunocomprometidos oncológicos con diarrea crónica utilizando nitazoxanida como monoterapia.

Objetivos específicos

Definir la prevalencia de criptosporidiosis y microsporidiosis como agentes etiológicos de diarrea crónica en pacientes inmunocomprometidos por enfermedad oncológica.

Notificar la utilidad de nitazoxanida en el tratamiento de diarrea crónica por *Cryptosporidium* spp. en pacientes inmunocomprometidos por problemas oncológicos.

Estimar un tiempo promedio de tratamiento efectivo con nitazoxanida en diarrea crónica por microsporidiosis en pacientes inmunocomprometidos por enfermedad oncológica.

Valorar la actividad de nitazoxanida frente a microsporidiosis y criptosporidiosis productores de diarrea crónica en pacientes oncológicos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron 50 pacientes oncológicos con diagnóstico de diarrea crónica remitidos a la Unidad de Microbiología Médica del Centro Ortopédico Podológico desde diversas consultas hospitalarias (Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Instituto Oncológico Dr. Luis Razetti, Centro Médico de Caracas, Cruz Roja Venezolana) y prácticas privadas.

La distribución correspondió a 38 mujeres y 12 hombres, con edades comprendidas entre 45 y 56 años respectivamente; todos mayores de edad, dieron su consentimiento informado por escrito para publicar sus datos.

Los diagnósticos de cáncer correspondieron a neoplasias de vías digestivas (veintidos), a saber, 18 tumores colónicos y 4 adenocarcinomas gástricos; tumores de mama (diez y seis), carcinomas de cuello uterino (siete) y adenocarcinomas de próstata (cinco); además 6 presentaban infección por VIH (3 con neoplasias colónicas, 2 con tumores de mama y 1 con adenocarcinoma prostático).

Se realizó el diagnóstico parasitológico empleando la coloración de Kinyoun en muestras de heces al momento cero y en los días 3, 6 y 9 de control y terapéutica. Se hizo identificación morfológica y conteo del número de esporas de *Microsporidium* spp. y ooquistes de *Cryptosporidium* spp. por campo microscópico observado.

La terapéutica empleada fue nitazoxanida en tabletas de 500 miligramos, administradas por vía oral, luego del desayuno y cena por períodos de 3, 6 y 9 días dependiendo de los resultados de los controles microbiológicos en los tiempos señalados. Se solicitó a los pacientes señalar cualquier reacción desfavorable observada durante el curso del tratamiento.

RESULTADOS

La identificación de agentes parasitarios al inicio del estudio se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1

Número y porcentaje de *Microsporidium* sp. y *Cryptosporidium* sp. identificados en pacientes oncológicos con diarrea crónica

Agentes parasitarios	Muestras positivas	
	N	%
<i>Microsporidium</i> sp.	6	12
<i>Cryptosporidium</i> sp.	2	4
<i>Microsporidium</i> + <i>Cryptosporidium</i>	42	84
Total	50	100

La Tabla 2 resume la erradicación parasitaria en los diversos tiempo de tratamiento (se presenta el acumulado de casos exitosos).

Tabla 2

Acumulado de erradicación exitosa de *Microsporidium* spp. y *Cryptosporidium* spp. en pacientes oncológicos tratados con nitazoxanida y cura clínica de diarrea crónica

Agente parasitario	Acumulado de pacientes con erradicación parasitaria (n y %)					
	Día 3		Día 6		Día 9	
<i>Microsporidium</i> sp.	10*	(20,8)	40***	(83,3)	48	(100)
<i>Cryptosporidium</i> sp.	30**	(68,2)	40	(90,9)	44	(100)

* Hubo erradicación en 2 de 6 casos donde era agente único.

** Hubo erradicación en los 2 casos donde era agente único.

*** Hubo erradicación en los 4/6 casos restantes donde era agente único.

Al tercer día de tratamiento, se logró la erradicación de la criptosporidiosis en 30 pacientes y de la microsporidiosis en 10, persistiendo la clínica diarreica en 28 de estos 30; al sexto día se evidenció cura microbiológica (erradicación parasitaria de ambos microorganismos) y clínica (cese diarrea), en un total acumulado de 40 pacientes; al noveno día de tratamiento, se logró cura clínica y microbiológica en todos los pacientes, incluyéndose en este último grupo los 6 pacientes con infección VIH, todos los cuales se encontraban coinfectados por ambos protozoarios emergentes.

Cuatro pacientes que recibieron el tratamiento durante 9 días manifestaron epigastralgia.

DISCUSIÓN

La elevada posibilidad de coinfección microsporidiana y criptosporidiana permite observar la importancia del diagnóstico microbiológico en el paciente oncológico aquejado de diarrea crónica, pues muchas veces esta es atribuida a la neoplasia *per se*, a los efectos de la terapia antitumoral, bien sea quimioterapia, radioterapia o cirugía que involucre vías digestivas, o a la coinfección por el VIH, por lo cual su tratamiento se limita a atacar la sintomatología, y muchas veces se deja de lado la búsqueda del posible agente infeccioso implicado, más aun cuando se piensa en etiología parasitaria, pues inicialmente a estos pacientes se les solicita estudio parasitológico rutinario (examen simple de heces) y bacteriológico (coprocultivo), lo cual excluye la pesquisa de protozoarios coccidios. Es necesario destacar que la elevada presencia de parasitosis emergentes diarreifomes en este estudio, sobrepasa lo señalado en la literatura en

pacientes oncológicos, lo cual varía entre 0,3 % y 43,5 % (37).

Es notorio que al tercer día de tratamiento, se observó una eliminación muy importante de la infección por *Cryptosporidium* spp., de casi un 70 %, pero es evidente la necesidad de prolongar el tratamiento con nitazoxanida más allá de los 3 días recomendados, ya que en este tipo de pacientes con una inmunodepresión severa, inclusive incrementar al doble el tiempo de la terapéutica es insuficiente en un 9 % de los pacientes (efectividad 91 %); es necesario considerar que un 12 % de la población estudiada se encontraba coinfectada por el virus de la inmunodeficiencia humana, y se ha señalado que el tratamiento de las parasitosis emergentes en pacientes con esta infección debe ser más prolongado. Al noveno día de empleo de nitazoxanida se logró eliminar completamente la carga parasitaria criptosporidiana, aunque según las recomendaciones internacionales deben completarse 14 días de terapia en el paciente seropositivo para VIH (11-19).

La prevalencia de infección por *Microsporidium* spp. fue mayor que la observada para la coccidia previamente reportada, y la prevalencia de diarrea al tercer día de tratamiento asociada a este patógeno seguía siendo alta, ya que apenas un 20 % de erradicación del mismo se había logrado. Al sexto día la eliminación de las p *Microsporas* era similar a la observada para los ooquistes de *Cryptosporidium* spp., rondando un 80 % de eliminación, para completarse a los 9 días de terapia con nitazoxanida. La altísima prevalencia de microsporidiosis supera lo registrado en la literatura (4-7, 18, 19), y es muy posible que la razón sea la falta de su pesquisa rutinaria en nuestro

medio y las malas condiciones de salubridad asociadas al servicio de agua potable, ya que el empleo de filtros con poros mayores de 0,5 micras permite su paso, y son resistentes a la cloración convencional del agua, al igual que *Cryptosporidium* spp.

Experiencias previas de los autores coinciden con la observación de ampliar el tiempo de tratamiento de la microsporidiosis al menos a 6 e idealmente 9 días (19), porque ello se ha asociado con la desaparición de esporas de *Microspora* en las muestras fecales y curación clínica del síndrome diarreico; sin embargo, no debe hacer dogma de este comentario, ya que cuando existe la coinfección por VIH si el estado inmunológico es muy deteriorado debe considerarse ampliar hasta que se considere necesaria la terapéutica con nitazoxanida, pues contrariamente a la criptosporidiosis, no se conoce un tiempo definido de terapia en este subgrupo de pacientes oncológicos (11,13,14). Debido a que en este estudio se logró evidenciar que el clearance parasitario para coccidias y microsporidias en el paciente oncológico con infección por VIH ocurrió luego del sexto día de terapia en la totalidad de los casos, es necesario prolongar al menos hasta el noveno día el tratamiento en este subgrupo de pacientes debido a lo complejo de su inmunosupresión mixta.

La infección previa por el VIH aumenta enormemente la susceptibilidad a estas parasitosis ácido alcohol resistentes en el paciente oncológico, de por si inmunocomprometido severamente (3-7), pues un recuento menor a 200 CD4/mm³ predispone a la adquisición de ellas, y la caída por debajo de 100 CD4/mm³ permite su desarrollo e instauración con carácter crónico, mientras la neutropenia se mantenga; es por ello, que aunque en el paciente oncológico el NADIR de las drogas antineoplásicas es bien conocido y se pueden emplear medicamentos para estimular al sistema inmunológico a elevar el conteo leucocitario, la sinergia VIH-Cáncer crea mayor susceptibilidad al comportarse como una inmunosupresión mixta (celular y humoral), y dificulta su erradicación (9). La coinfección fue más difícil de erradicar que las infecciones donde existía un único parásito, demostrado por la eliminación de los agentes individuales -*Cryptosporidium* spp. y *Microsporidium* spp.- a los 3 y 6 días de terapia respectivamente, persistiendo algunas de las coinfecciones hasta el final del curso de 9 días, y para el subgrupo seropositivo para VIH se demostró en todos los casos coinfección parasitaria que persistió hasta el noveno día de tratamiento.

Se debe destacar tres observaciones de suma importancia, la primera referente a la vía de adquisición de estas parasitosis, pues el consumo de agua potable (filtrada), no es efectivo contra ellas en muchos casos, debido al minúsculo tamaño de las microsporidias (1-2 μ), por lo cual hervir el agua sigue siendo ideal, tanto para consumo directo como para la preparación de los alimentos.

En segundo término destacar la necesidad de aumentar el diagnóstico parasitológico, solicitando la detección de microorganismos ácido alcohol resistentes en el estudio coprológico, bien sea utilizando las tinciones de Kinyoun (9), Tricrómico de Weber o la tinción de Gram por el método cromótopo rápido (Quick Hot Gram) (8), debido a que muchas veces no se solicita un estudio coproparasitológico completo por no existir eosinofilia, que es ligada a la infección por *Strongyloides stercoralis* y a otros parásitos intestinales, que se pueden presentar en pacientes con SIDA y/o oncológicos (9). La rápida intervención diagnóstica redundara en una adecuada intervención terapéutica; la cual es el tercer punto a considerar, ya que el análisis indica que al menos 9 días son necesarios empleando nitazoxanida para el control de coccidios y microsporidios, destacan una reducción importante de la carga parasitaria al sexto día de tratamiento; pero no siendo suficiente con aumentar al doble el tiempo recomendado, pues se está en presencia de inmunocompromiso mixto que favorecen una mayor infección parasitaria; por lo cual efectuar un adecuado diagnóstico etiológico para definir la terapéutica y controlar su tiempo de uso de acuerdo a la evolución clínica y microbiológica y a los estándares internacionales (9,11,13,15-19).

CONCLUSIONES

Nitazoxanida aparece como una opción de tratamiento eficaz y seguro en diarrea crónica ocasionada por microsporidios y/o criptosporidios en pacientes inmunocomprometidos por enfermedades neoplásicas.

El tratamiento con nitazoxanida debe prolongarse al menos 6 días en el paciente oncológico con diarrea crónica, y pareciera que el lapso ideal es completar 9 días de terapia para asegurar la total eliminación de los parásitos ácido alcohol resistentes estudiados, más aún cuando existe infección por el VIH, pues en este subgrupo desaparecieron los microorganismo luego del sexto día de tratamiento.

La prevalencia de infección por *Cryptosporidium*

spp. en pacientes oncológicos con diarrea crónica encontrada en este estudio fue de 4 % como agente único, para *Microsporidium* spp. fue de 12 % como único agente y la coinfección por ambos protozoarios emergentes fue de 84 % (100 % en seropositivos VIH), las cuales superan lo encontrado en la literatura médica.

Es necesario realizar pesquisa microbiológica de infección intestinal por parásitos ácido resistentes, para optimizar la terapia del paciente oncológico con diarrea crónica.

REFERENCIAS

- Báez E, Arcay L, Reverand S, Otero E. Microspora: Etiological agent in chronic diarrhoea. *Bol Soc Venez Microbiol.* 2000;20:53-56.
- Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:145-154.
- Saksirisampant W, Eampokalap B, Rattanas-rithong M, Likanonsakul S, Wiwanitkit V, Nasingkarn A, et al. A prevalence of *Cryptosporidium* infections among Thai HIV-infected patients. *J Med Assoc Thai.* 2002;85(Suppl):424-428.
- Rudrapatna JS, Kumar V, Sridhar H. Intestinal parasitic infections in patients with malignancy. *J Diarrhoeal Dis Res.* 1997;15:71-74.
- Sreedharan A, Jayshree RS, Sridhar H. Cryptosporidiosis among cancer patients: An observation. *J Diarrhoeal Dis Res.* 1996;14:211-213.
- Tanyuksel M, Gun H, Doganci L. Prevalence of *Cryptosporidium* spp. in patients with neoplasia and diarrhoea. *Scand J Infect Dis.* 1995;27:69-70.
- Sulzyc-Bielicka V, Kuźna-Grygiel W, Kołodziejczyk L, Bielicki D, Kładny J, Stepień-Korzonek M, et al. Cryptosporidiosis in patients with colorectal cancer. *J Parasitol.* 2007;93(3):722-724.
- Botero JH, Montoya MN, Vanegas AL, Díaz A, Navarro-i-Martínez L, Bornay FJ, et al. Frecuencia de microsporidiosis intestinal en pacientes positivos para VIH mediante las técnicas de Gram cromotropo rápido y PCR. *Biomédica.* 2004;24:375-384.
- Andrade RE, Marcano-Lozada MJ. Infecciones parasitarias en el paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana: aspectos etiológicos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y profilaxis. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2003;23(2):169-174.
- Chukwuma C Sr. Microsporidium in AIDS patients: A perspective. *East Afr Med J.* 1996;73:72-75.
- Farthing MJ. Treatment Options for the Eradication of Intestinal Protozoa. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(8):436-445.
- Centers for Disease Control and Prevention. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR.* 2004;53(No. RR-14).
- Anderson VR, Curran MP. Nitazoxanide. A Review of its Use in the Treatment of Gastrointestinal Infections. *Drugs.* 2007;67:1947-1967.
- The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Nitazoxanide (Alinia)-a new anti-protozoal agent. 2003;45:29-31.
- Rossignol J-FA, Rossignol A, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis.* 2001;184:103-106.
- Rossignol JF, Hidalgo H, Feregrino M. A double-blind placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhoea in AIDS patients in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998;92:663-666.
- Derouin F, Lagrange-Xelot M. Treatment of parasitic diarrhea in HIV-infected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(3):337-349.
- Bicart-See A, Massip P, Linas M-D, Datry A. Successful treatment with nitazoxanide of *Enterocytozoon bieneusi* microsporidiosis in a patient with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:167-168.
- Marcano-Lozada MJ, Molero S. Nitazoxanida: Experiencia terapéutica en diarrea crónica asociada a microsporidiosis intestinal en pacientes inmunocomprometidos. *Bol Venez Infectol.* 2007;18(2):71.