

Necesidad de cribado de enfermedad de Chagas y de infestación por *Strongyloides* previo a inicio de terapia biológica en países no endémicos



Need to screen for Chagas disease and *Strongyloides* infestation in non-endemic countries prior to treatment with biologics

Sra. Directora:

Una mujer boliviana de 54 años, residente en España desde hacía 14 años, con antecedentes de HTA, asma y urticaria con angioedema crónico de 6 años de evolución, estudiados y tratados estos últimos en otro centro. En marzo del 2012 inició etanercept 50 mg subcutáneos semanales, por psoriasis y artritis psoriásica refractarias a tratamiento con metotrexato y corticoides orales, lográndose respuesta completa a nivel cutáneo y parcial a nivel articular, 3 meses después. Por presencia de eosinofilia persistente en sangre periférica ($> 1.000/\mu\text{l}$) se realizó despistaje de procesos asociados, con hallazgo serológico (IgG positiva por ELISA) de infestación por *Strongyloides stercoralis* (*S. stercoralis*), que se trató con ivermectina oral $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día} \times 2$ días (febrero del 2013). Los exámenes parasitológicos directos en heces y los coprocultivos, por triplicado, resultaron negativos antes y después del tratamiento. Un año después, durante el seguimiento se realizó cribado para la enfermedad de Chagas, siendo positivas las serologías (EIA e IFI) y la PCR. Se descartó afectación orgánica por la misma mediante un estudio protocolizado, por lo que se clasificó a la paciente en fase indeterminada de la enfermedad. En ese momento, debido al riesgo de reactivación, se suspendió etanercept y se inició tratamiento con benznidazol por vía oral a dosis de $5 \text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ durante 60 días, con reanudación posterior del tratamiento biológico. En los últimos 18 meses no se ha evidenciado reactivación de la infección (PCR persistentemente negativa y serologías positivas a menor título), a pesar de continuar con etanercept.

La enfermedad de Chagas, causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, afecta a aproximadamente 10 millones de personas en el mundo, especialmente en Sudamérica, donde causa miles de muertes anuales. En las últimas décadas, por los movimientos migratorios, la enfermedad se ha extendido a zonas no endémicas como España, donde el uso de tratamientos biológicos está en auge. En nuestro medio, la mayoría de los pacientes diagnosticados se encuentran en fase indeterminada (serologías positivas, parasitemias fluctuantes y ausencia de síntomas), pudiendo permanecer en ella para siempre o pasar a la fase crónica sintomática 10-30 años después¹. La inmunosupresión modifica la historia natural de la enfermedad, facilitando la reactivación y la progresión a estadios avanzados. La reactivación se define como un aumento de parasitemia que puede

detectarse mediante PCR, siendo de elección la PCR cuantitativa (modalidad no disponible en nuestro caso) o examen directo. Puede cursar con graves síntomas de afectación orgánica, como miocarditis o meningoencefalitis, o de forma asintomática. La reactivación está ampliamente descrita en casos de infección VIH, trasplantados, y en pacientes bajo terapia inmunosupresora convencional. Actualmente, no hay evidencia de que los corticoides a dosis inmunosupresoras aumenten el riesgo de reactivación. En pacientes inmunosuprimidos está indicado el tratamiento con benznidazol o nifurtimox (recomendación BII)². Los criterios de curación no están bien definidos, aunque se asume si las sucesivas pruebas de PCR son negativas tras el tratamiento. La serología no es útil ya que puede tardar años en negativizarse¹.

Los anti-TNF se han asociado a aumento de riesgo de infecciones oportunistas. En el registro francés RATIO de infecciones oportunistas no tuberculosas en pacientes tratados con anti-TNF detectan 45 casos a lo largo de 3 años. No se alcanzó significación estadística con ninguno de los fármacos, si bien el riesgo fue mayor con infliximab y adalimumab que con etanercept³. Este riesgo aún está siendo evaluado y faltan datos en cuanto a las tasas de reactivación de infecciones parasitarias. En la literatura se han descrito solo 2 casos de reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes en tratamiento biológico, ambos con psoriasis, con infliximab y adalimumab, respectivamente (tabla 1)^{4,5}.

Existe escasa información sobre la necesidad de realizar un cribado serológico para enfermedad de Chagas previo al inicio de tratamiento biológico. Salvador et al. lo recomiendan en pacientes procedentes de un área endémica y, si existe infección, realizan tratamiento previo con benznidazol. Durante el seguimiento aconsejan un control estrecho mediante PCR, para detección precoz de reactivaciones⁶.

La prevalencia de infestación por *S. stercoralis*, un nematodo intestinal humano, también está aumentando en los últimos años en España. La infestación es endémica en zonas tropicales y subtropicales, pero también hay áreas endémicas en España, sobre todo en la costa mediterránea. El diagnóstico se realiza mediante cultivo de heces en placa de agar y/o serología. En pacientes inmunosuprimidos existe el riesgo de síndrome de hiperinfestación que presenta una alta mortalidad³. Se han reportado 4 casos en pacientes bajo terapia anti-TNF (tabla 2)⁷⁻¹⁰. Parece que sería conveniente realizar cribado de *S. stercoralis* previo al inicio de tratamiento biológico en pacientes procedentes de área endémica y, en caso de infestación, tratamiento con ivermectina por vía oral $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ 2 días consecutivos, que ha demostrado ser la terapia más eficaz³.

Como conclusión, consideramos necesaria la inclusión del cribado previo de enfermedad de Chagas y de infestación por *Strongyloides*, como ya está establecida la detección de infección tuberculosa latente, en las guías clínicas internacionales de tratamiento biológico, cuando se trate de pacientes procedentes de área endémica o que hayan residido en dichas áreas (tabla 3). Todo ello encaminado a reducir la morbimortalidad que pueden acarrear dichas enfermedades en los próximos años en nuestro medio.

Tabla 1 Casos descritos de reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes bajo terapia biológica y manejo

Caso/año	Sexo/ edad	País	Enfermedad de base	Biológico	Tratamientos IS concomitantes	Latencia ^a	Tratamiento	Manejo
1/2015 ⁴	V/57	Argentina	Eritrodermia psoriásica	Infliximab	Metilprednisolona 20 mg/día	Un mes	BNZ	NR
2/2015 ⁵	V/52	Chile	Psoriasis	Adalimumab 40 mg/bisemanal	-	Un año	BNZ 5-7 mg/kg/día × 2	Reinicio de adalimumab. No reactivación en un año
Caso presentado/ 2016	M/54	Bolivia	Psoriasis + artritis psoriásica	Etanercept 50 mg/semana	Metotrexato 25 mg/semana, prednisona 5 mg/día	27 meses	BNZ 5 mg/kg/día	Reinicio de etanercept. No reactivación en 2 años

BNZ: benznidazol; IS: inmunosupresor; M: mujer; NR: no referido; V: varón.

^a Tiempo entre el inicio del biológico y el diagnóstico de la infección.

Tabla 2 Casos descritos de infestación por *Strongyloides stercoralis* en pacientes en terapia biológica y tratamiento

Caso/año	Sexo/ edad	País	Enfermedad de base	Biológico	Tratamientos IS concomitantes	Latencia ^a	Tratamiento
1/2005 ⁷	V/56	Estancia en Vietnam y Mississippi	AR	Etanercept	Prednisona 5 mg/día	4 semanas	Ivermectina, 200 µg/kg/día IV × 2 días
2/2007 ⁸	V/63	Filipinas	AR	Adalimumab	Metotrexato 15 mg/semana y prednisona 5 mg/día	3 meses	Ivermectina 200 µg/kg/día × 2 días
3/2008 ⁹	V/29	Ecuador	AR	Etanercept	Ninguno	24 y 30 meses	Albendazol 400 mg/12 h, seguido de ivermectina 12 mg dosis única
4/2013 ¹⁰	V/55	NR	EA	Infliximab	Corticoides orales	10 días	Albendazol 400 mg/día × 7 días
Caso presentado/2016	M/54	Bolivia	Psoriasis + artritis psoriásica	Etanercept	Metotrexato 25 mg/semana, prednisona 5 mg/día	11 meses	Ivermectina por vía oral 200 µg/kg/día × 2 días

AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; IS: inmunosupresor; M: mujer; NR: no referido; V: varón.

^a Tiempo entre el inicio del biológico y el diagnóstico de la infección.

Tabla 3 Cribado de infecciones oportunistas no tuberculosas recomendado en pacientes procedentes de área endémica, previo a inicio de tratamiento biológico

Agente infeccioso	Métodos diagnósticos
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Examen directo de heces, cultivo de heces y serología
<i>Trypanosoma cruzi</i> (enfermedad de Chagas)	2 test serológicos distintos. PCR (solo si serología +)
<i>Plasmodium falciparum</i> (si lleva < 2 años en España)	Extensión en sangre periférica, inmunocromatografía, PCR
<i>Entamoeba histolytica</i>	Serología
HTLV-1	Serología
Micosis endémicas (<i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Paracoccidioides</i> , <i>Blastomyces</i>)	Serología

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos al Servicio de Microbiología del Hospital Universitario La Paz su colaboración en este manuscrito.

Bibliografía

- Bern C. Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2015;373:456–66.
- Pinazo MJ, Espinosa G, Cortes-Lletget C, Posada E de J, Aldasoro E, Oliveira I, et al. Immunosuppression and Chagas disease: A management challenge. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e1965.
- Rivera R, Vana clocha F, Lizasoain M. Uncommon infections to consider when prescribing biological agents. *Piel (Barc)*. 2013;28:31–6.
- Valledor A, Fernandez V, Stanek V, Barcan L. Primer reporte de reactivación de enfermedad de Chagas asociado a infliximab. Comunicación XV Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología. Buenos Aires, 28-30 de mayo del 2015. Sociedad Argentina de Infectología.
- Navarrete-Dechent C, Majerson D, Torres M, Armijo D, Patel M, Menter A, et al. Use of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) antagonists in a patient with psoriasis and Chagas disease. *An Bras Dermatol*. 2015;90(S 1):171–4.
- Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Valerio L, Serre N, Roure S, Treviño B, et al. Immunosuppression and Chagas disease; experience from a non-endemic country. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:854–60.
- Boatright MD, Wang BW. Clinical infection with *Strongyloides stercoralis* following etanercept use for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1336–7.
- Krishnamurthy R, Dincer HE, Whittemore D. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a patient with rheumatoid arthritis after anti-TNF-alpha therapy. *J Clin Rheumatol*. 2007;13:150–2.
- Revue lta Evrard E, García Morales PV, Gallego Flores A, Sánchez Trenado A, Rubio Caja C. *Strongyloides stercoralis* in a patient with rheumatoid arthritis undergoing treatment with etanercept. *Reumatol Clin*. 2008;4:77–9.
- Yanik K, Karadağ A, Odabaşı H, Unal N, Altıntop L, Hökelek M. *Strongyloides stercoralis* in a patient with ankylosing spondylitis: Case report. *Turkiye Parazitol Derg*. 2013;37:143–6.

J. González-Ramos^{a,*}, M.L. Alonso-Pacheco^a,
M. Mora-Rillo^b y P. Herranz-Pinto^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gonzalezramosjessica@gmail.com (J. González-Ramos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.10.013>

0001-7310/

© 2016 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.