

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO

Cotrimoxazol vs pirimetamina en pacientes con VIH y encefalitis toxoplásmica: revisión sistemática y metaanálisis

Área de Investigación:
Enfermedades infecciosas y tropicales.

Autor :
Gastañadui Zavala José Cesar Santiago

Jurado Evaluador:
Presidente: Prieto Muñoz, Cesar Antonio
Secretario: Chávez Mercado, Félix Manuel
Vocal: Chico Silva, Wilfredo

Asesor:
Castañeda Sabogal, Alex Napoleón.
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5182-2640>

TRUJILLO – PERU
2024

Fecha de sustentación: 21/02/2024

Cotrimoxazol vs pirimetamina en pacientes con VIH y encefalitis toxoplásmica: revisión sistemática y metaanálisis

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	7%
2	revinf.cl Fuente de Internet	6%
3	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	3%

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 3%

DR. ALEJANDRO CASARRETA SARAGOL
C.M.B. 25021 A.H.E. 13725
MEDICO INFECTOLOGO

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, Alex Napoleón Castañeda Sabogal docente del Programa de Estudio de Pregrado de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis titulada “Cotrimoxazol vs pirimetamina en pacientes con VIH y encefalitis toxoplásmica: revisión sistemática y metaanálisis”, del autor José César Santiago Gastañadui Zavala, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud del 15 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el día 22 de febrero del 2024
- He revisado con detalle dicho reporte de la tesis “Cotrimoxazol vs pirimetamina en pacientes con VIH y encefalitis toxoplásmica: revisión sistemática y metaanálisis”, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Ciudad y fecha: Trujillo; 22 de febrero del 2024



DR. ALEX NAPOLEON CASTAÑEDA SABOGAL
C.M.P. 21221 R.N.E. 13725
MEDICO INFECTOLOGO

ASESOR

Dr. Alex Napoleón Castañeda Sabogal

DNI: 17939232

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5182-2640>



AUTOR

Br. José cesar Santiago Gastañadui
Zavala

DNI: 72395192

DEDICATORIA

A mi madre que, inculcó en mí el deseo por continuar aprendiendo desde temprana edad, que siempre me ha apoyado de manera incondicional, buscando verme realizado tanto profesional y en cada rubro de la vida.

A mis hermanos, que han sido un soporte emocional y una motivación para llegar a ser médico.

A mis mejores amigos Paisig y Kevin que tenemos los mejores recuerdos desde nuestra etapa en pregrado

A mi asesor de tesis, Dr. Alex Castañeda, por su apoyo, conocimientos, esfuerzo y dedicación en el desarrollo de esta tesis.

A todos ustedes les dedico mis logros. Son mi inspiración.

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer a mis padres y a mis hermanos, quienes día a día se desvelaron a mi lado para verme crecer, por dar lo que tenían y lo que no tenían para ver como alcanzo mis sueños y cumplo mis metas, por creer en mí y demostrármelo día a día ¡los amo! Mis más sinceras gracias.

A mis maestros del pregrado, que siempre estuvieron ahí para buscar aportar sus enseñanzas, no solo de la medicina, si no de la vida misma.

A mi asesor de tesis, Dr. Alex Castañeda, por su apoyo, conocimientos, esfuerzo y dedicación en el desarrollo de esta tesis.

A todos y cada uno de mis compañeros de generación, cada uno jugó un papel invaluable en mi formación como médico, sino también como grandes amigos.

RESUMEN

Objetivo: EL objetivo de este estudio fue recopilar la mejor evidencia científica disponible que compare la eficacia de Trimetropim sulfametoxazol versus cualquier régimen de Pirimetamina en el tratamiento de encefalitis toxoplásmica en pacientes con VIH / SIDA.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda en Pubmed, Ebsco, Scopus, Web of Science, Cochrane central y literatura gris de artículos originales que reporten resultados de eficacia en cuanto a respuesta completa y parcial al tratamiento con los fármacos investigados. Los investigadores independientemente evaluaron y seleccionaron los estudios, se extrajeron los datos expuestos para las asociaciones de interés y se procesaron con el software Revman 5.3.

Resultados: En la búsqueda se obtuvo un total de 242 artículos potenciales para la revisión, de los cuales 4 fueron seleccionados para el análisis. En el metaanálisis se incluyeron un total de 181 pacientes. Se determinó que la respuesta completa al tratamiento fue RR de 1.32 (IC 95% 0.74 – 2.38 p =0.35) favoreciendo a TMP – SMX; la respuesta parcial obtuvo un RR de 0.47 (IC 95% 0.17 – 1.31 p =0.15) favoreciendo a PS; por último, la mortalidad obtuvo un RR de 1.88 (IC 95% 0.53 – 6.66 p =0.33) favoreciendo a PS.

Conclusión: El régimen TMP – SMX es más eficaz que los tratamientos basados en Pirimetamina.

Palabras clave: Pirimetamina, Trimetropim sulfametoxazol, toxoplasmosis, VIH, SIDA.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to collect the best available scientific evidence comparing the efficacy of Trimetropim sulfamethoxazole versus any Pyrimethamine regimen in the treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with HIV/AIDS.

Material and methods: A search was carried out in Pubmed, Ebsco, Scopus, Web of Science, Cochrane central and gray literature for original articles that report efficacy results in terms of complete and partial response to treatment with the investigated drugs. The investigators independently evaluated and selected the studies, the exposed data were extracted for associations of interest and processed with Revman 5.3 software.

Results: The search obtained a total of 242 potential articles for the review, of which 4 were selected for analysis. A total of 181 patients were included in the meta-analysis. It was determined that the complete response to treatment was RR of 1.32 (95% CI 0.74 – 2.38 p =0.35), favoring TMP – SMX; the partial response obtained a RR of 0.47 (95% CI 0.17 – 1.31 p =0.15) favoring PS; Finally, mortality obtained a RR of 1.88 (95% CI 0.53 – 6.66 p =0.33), favoring PS.

Conclusion: The TMP – SMX regimen is more effective than Pyrimethamine-based treatments.

Keywords: Pyrimethamine, Trimetropim sulfamethoxazole, toxoplasmosis, HIV, AIDS.

ÍNDICE

DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
I. INTRODUCCIÓN	9
ENUNCIADO DEL PROBLEMA	13
OBJETIVOS	13
HIPÓTESIS	13
II. MATERIAL Y MÉTODO	14
III. RESULTADOS	20
IV. DISCUSIÓN	22
V. CONCLUSIONES	26
VI. RECOMENDACIONES	27
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
VII. ANEXOS	31

I. INTRODUCCIÓN

La encefalitis toxoplásmica es hasta la actualidad la causa más común de lesiones cerebrales focales en personas que viven con VIH/SIDA, siendo responsable de una alta morbilidad y mortalidad en especial en países de bajos y medianos ingresos, a pesar de la terapia antirretroviral combinada.(1) Se informan prevalencias desde el 26% hasta el 55% a nivel mundial, en Perú es la segunda causa de infección del sistema nervioso central, después de la criptococosis, con una prevalencia de hasta el 42% en la costa. (2)

La toxoplasmosis corresponde a una zoonosis causada por *Toxoplasma gondii*, un protozoario intracelular obligado, presente en alrededor de un tercio de la población mundial. (3) La infección aguda suele ser subclínica en la mayoría de los individuos inmunocompetentes, la infección cerebral es consecuencia casi exclusiva de la reactivación de quistes cerebrales latentes; pudiendo traer consecuencias mortales en pacientes inmunocomprometidos. (4)

El riesgo de encefalitis toxoplásmica aumenta notablemente en las personas con VIH/SIDA que son seropositivos para el anticuerpo IgG contra *T gondii*, con un recuento de linfocitos TCD4 < 100 células /mm³ y que no reciben profilaxis regular, sin embargo, la ausencia de algunas de estas variables no exime la posibilidad de toxoplasmosis cerebral, ya que se han reportado que entre el 3% al 15% de casos son seronegativos para el anticuerpo IgG y hasta un 25% de casos tienen un recuento de linfocitos TCD4 superior a 100 células / mm³. (5,6)

La clínica es florida, desde manifestaciones neurológicas subagudas hasta una enfermedad rápidamente progresiva y una encefalitis difusa sin evidencia de lesiones focales en los estudios de imagen, incluso pueden presentarse como un accidente cerebrovascular. Dependen principalmente del número de lesiones y topografía, siendo más comunes

la cefalea, déficit neurológico focal, fiebre, confusión, convulsiones, cambios psicomotores o de comportamiento, ataxia y alteraciones de los nervios craneales.(7)

El diagnóstico definitivo se da asociando a la clínica ya descrita con la confirmación laboratorial o histológica; tras la identificación de una o más lesiones cerebrales focales, se puede encontrar ADN de *T. gondii* en el líquido cefalorraquídeo o evidenciarse con hematoxilina y eosina a los taquizoítos en una biopsia cerebral post mortem. (6) Mientras que los casos presuntivos requieren de la presentación clínica y la mejoría radiológica tras el tratamiento antitoxoplasmático empírico o la presencia de anticuerpos IgG contra *T. gondii* sin otro diagnóstico alternativo. (8)

En cuanto al tratamiento, históricamente la asociación de pirimetamina más sulfadiazina (PS) se ha utilizado desde los primeros casos descritos, habiendo demostrado en su momento ser significativamente más activo sobre *T. gondii* que el cotrimoxazol, asociación de Trimetopim – Sulfametoxazol (TMP – SMX) en modelos experimentales, pero sin la existencia de datos sobre su uso en toxoplasmosis cerebral humana.(9)

Actualmente, las directrices del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (DHHS), la Sociedad Clínica Europea del SIDA (EACS) y la Asociación Británica del VIH (BHIVA) recomiendan como terapia de primera a la PS, con un 70 a 90% de mejoría clínica o radiológica; y la alternativa preferida es la de pirimetamina más clindamicina (PC). (10–12)

Cotrimoxazol ha sido propuesto por las mismas guías como una alternativa adicional en entornos limitados cuando PS o PC no estén disponibles. (13) Sin embargo, en Canadá, África y otras regiones en desarrollo ha sido considerado como terapia de primera línea, teniendo ventajas potenciales en cuanto a posología, tolerabilidad, formulación parenteral y accesibilidad. (14)

La asociación PS actúa sinérgicamente inhibiendo la dihidrofolato reductasa y la dihidropteroato sintasa, bloqueando así la síntesis de tetrahidrofolato, sustrato necesario por el parásito para la síntesis de ADN.(15) TMP – SMX actúa de manera similar, sin embargo, la trimetoprima es un inhibidor mucho más selectivo de la dihidrofolato reductasa de *T. gondii*, característica que explica la menor toxicidad hematológica y la carente necesidad de adicionar ácido folínico. (16)

A pesar de que la pirimetamina es un fármaco común y de uso estándar, el empleo de terapias equivalentes a esta tomó fuerza desde el aumento notable de precio, en el año 2015 aumentó 5000% en Estados Unidos, que a día de hoy suponen aun una importante barrera de acceso; además de la asociación estricta de ácido folínico que en muchas regiones de recursos limitados no está disponible. (17) Otro motivo de búsqueda de alternativas se debe a los reportes de reacciones adversas importantes en pacientes inmunodeprimidos tratados con PS, particularmente al componente de sulfonamida, logrando impedir su uso hasta en el 40 – 50% de los pacientes.(18)

Prosand et al. en 2014 publicó un estudio observacional retrospectivo sobre pacientes con diagnóstico de SIDA quienes tuvieron un primer episodio de encefalitis toxoplásmica, comparando los regímenes de PS y cotrimoxazol más clindamicina, a todos los pacientes se les administró adicionalmente ácido folínico. Valorando la mejoría superior al 50% del estado clínico o una reducción superior al 50% de las lesiones cerebrales, esta mejoría se observó con mayor frecuencia en el grupo de cotrimoxazol más clindamicina que en el de PS, 80% vs 31.25% respectivamente (RR: 2.56 IC 95%, 1.21 – 5.43). La tasa de mortalidad fue más alta en el grupo de PS (37.5 % vs 12%) $p= 0.07$ (RR 3.125 IC 95%, 0.91 – 10.75) y las reacciones adversas se presentaron en el 62.5% de pacientes tratados con PS, mientras que en el otro grupo fue de solo 24 %. (19)

Wei et al. en 2015 publicó una revisión sistemática y metaanálisis sobre la eficacia de los medicamentos contra *T. gondii* en humanos, la bibliografía encontrada fue incluida para analizar la tasa de curación (CR). El CR agrupado con IC del 95% se utilizó para evaluar la tasa general de desaparición completa de los síntomas clínicos de la encefalitis toxoplásmica después de la terapia; PS, TMP-SMX, y PC fueron 49.8% (IC 95%, 38.8% - 60.8%), 59.9% (IC 95%, 48.9% - 70.0%) y 47.6% (IC 95%, 24.8% - 71.4%) respectivamente, sin ninguna diferencia estadística entre ellos. (20)

Hernández et al. publicó una revisión sistemática y metaanálisis en el año 2017 buscando evaluar la eficacia y seguridad de las terapias para encefalitis toxoplásmica en pacientes con VIH. El análisis de nueve estudios comparando PS con PC y TMP – SMX demostró tasas similares de respuesta clínica parcial o completa (RR de PC 0.87 IC 95% 0.70 – 1.08 y RR de TMP – SMX 0.97 IC 95% 0.78 – 1.21). Concluyendo que la evidencia hasta el momento del trabajo no lograba identificar un régimen superior para el tratamiento, y el uso de TMP – SMX como tratamiento de elección podría ser consistente con las consideraciones del entorno. (13)

Prosty et al. publicó en 2022 un metaanálisis del tratamiento en pacientes con encefalitis toxoplásmica comparando el tratamiento de TMP – SMX con el de PS. Su análisis demostró que para las proporciones agrupadas de respuesta clínica y radiológica y mortalidad no fueron significativamente superiores entre sí ($p > 0.05$). Mientras que la toxicidad fue significativamente menor en TMP – SMX (7.3% IC 95% 4.7 – 11.41) frente a la de PS (30.5 % IC 95% 27.1 – 34.2) $p < 0.001$. Concluyendo que la terapia con TMP – SMX parece ser tan efectiva y más segura que los tratamientos que contienen pirimetamina. (14)

En este escenario, el manejo óptimo de la toxoplasmosis cerebral sigue siendo controvertido y se necesitan alternativas claras a la pirimetamina basadas en la evidencia. Por lo tanto, realizaremos una revisión

sistemática y metanálisis de la evidencia de ensayos controlados aleatorios (ECA) y estudios observacionales para comparar la eficacia y la seguridad de los tratamientos para encefalitis toxoplásmica en pacientes con VIH.

ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Es más eficaz la asociación Trimetropim – Sulfametoxazol que los tratamientos basados en Pirimetamina contra la encefalitis toxoplásmica en pacientes con VIH/SIDA?

OBJETIVOS

I.1. Objetivo general:

Comparar la eficacia de Trimetropim – Sulfametoxazol con los tratamientos con Pirimetamina contra la encefalitis toxoplásmica.

I.2. Objetivos específicos:

I.2.1. Comparar la respuesta completa de TMP – SMX contra PS y PC.

I.2.2. Comparar la respuesta parcial de TMP – SMX contra PS y PC.

I.2.3. Comparar la mortalidad en pacientes tratados con TMP – SMX contra PS y PC.

HIPÓTESIS

I.3. Hipótesis nula (H0):

Trimetropim – sulfametoxazol no es más eficaz que los tratamientos con pirimetamina en pacientes con encefalitis toxoplásmica y VIH.

I.4. Hipótesis alterna (H1):

Trimetropim – sulfametoxazol es más eficaz que los tratamientos con pirimetamina en pacientes con encefalitis toxoplásmica y VIH.

II. MATERIAL Y MÉTODO

II.1. Diseño del estudio:

Revisión sistemática y metaanálisis.

II.2. Población muestra y muestreo:

II.2.1. Población:

II.2.1.1. Población de estudio:

Artículos publicados en distintas bases de datos que incluyan las variables de TMP – SMX, PS, PC y encefalitis toxoplásmica en pacientes con VIH.

II.2.1.2. Criterios de selección:

- **Criterios de inclusión:**

- Artículos de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que comparen la eficacia de los tratamientos basados en Trimetopim – Sulfametoxazol versus Pirimetamina en cualquiera de sus conjugaciones.
- Los estudios deben involucrar adultos con diagnóstico de VIH / SIDA, independientemente de su estado serológico.
- Los estudios deben tener informes de al menos una de las siguientes variables: Mortalidad por todas las causas, respuesta clínica parcial o completa y respuesta radiológica parcial o completa.

- **Criterios de exclusión:**

- Resúmenes, estudios observacionales, cartas al editor, serie de casos, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Estudios sin concluir o sin resultados publicados.
- Estudios sobre población pediátrica.
- Estudios no disponibles en inglés o español.

II.2.2. Muestra:

II.2.2.1. Tipo de muestreo:

No aplicable

II.2.2.2. Unidad de análisis:

Artículos originales que describan la eficacia de TMP – SMX, PS o PC, en pacientes con VIH y diagnóstico de encefalitis toxoplásmica.

II.2.2.3. Unidad de muestreo:

No es aplicable por ser un estudio secundario.

II.2.2.4. Tamaño muestral:

No es aplicable por ser un estudio secundario.

II.3. Operacionalización de variables:

TABLA N° 01. Definición operacional de variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICE
TRATAMIENTO			
Tratamiento recibido	Cualitativa	Nominal	0. Trimetropim + sulfametoxazol 1. Pirimetamina + sulfadiazina 2. Pirimetamina + clíndamicina
Duración del tratamiento	Cuantitativa	Nominal	1,2,3... Semanas
EFICACIA / EFECTIVIDAD			
Respuesta completa	Cuantitativa	Intervalo	OR, RR, DM, DME
Respuesta parcial	Cuantitativa	Intervalo	OR, RR, DM, DME
Mortalidad por todas las causas	Cuantitativa	Intervalo	OR, RR, DM, DME
SEGURIDAD			
Interrupción por toxicidad	Cuantitativa	Intervalo	DM, DME

Efectos adversos	Cuantitativa	Intervalo	DM, DME
COVARIABLES			
Edad	Cuantitativa	De razón	18, 19, ..., 100 años
Sexo	Cualitativa	Nominal	0. Masculino 1. Femenino
Comorbilidades	Cualitativa	Nominal	0. Si 1. No

II.3.1. Definición operacional:

- 1- Tratamiento recibido: Registro del fármaco administrado, ya sea TMP – SMX, PS o PC. Se precisará la dosis de carga y mantenimiento según lo establecido en cada estudio.
- 2- Duración del tratamiento: Registro del tiempo durante el que se administró tratamiento según cada estudio.
- 3- Respuesta completa: Registro de la cantidad de pacientes que presentaron mejoría completa según la definición de cada estudio.
- 4- Respuesta parcial: Registro de la cantidad de pacientes que presentaron mejoría parcial según la definición de cada estudio.
- 5- Interrupción por toxicidad: Registro de la cantidad de pacientes que discontinuaron el tratamiento por presencia de toxicidad según la definición de cada estudio.
- 6- Mortalidad por todas las causas: Registro de la cantidad de pacientes fallecidos por todas las causas establecidas en cada estudio.
- 7- Efectos adversos: Registro de efectos no deseados según la definición de cada estudio.
- 8- Edad: Edad cronológica de la paciente reportada en cada estudio.
- 9- Sexo: Sexo del paciente según su fenotipo reportado en cada estudio.

10- Comorbilidades: Presencia de enfermedades crónicas reportadas según cada estudio.

II.4. Procedimientos y técnicas:

II.4.1. Pregunta de revisión:

El problema se planteó usando la estrategia PICO (Patient, Population or Problem – Intervention, Prognostic Factor, or Exposure – Comparison – Outcome) (ANEXO 1).

II.4.2. Búsqueda de estudios:

La búsqueda se ejecutó luego de la identificación de términos DECS y MESH. Se construyeron algoritmos de búsqueda que fuerone consultados en bases de datos de bibliografía medica como Pubmed, Scopus, EBSCO y Web Of Science. (ANEXO 2)

II.4.3. Selección de estudios:

Con los algoritmos de búsqueda elaborados para cada base de datos, se recopiló la bibliografía para la posterior filtración mediante los criterios de selección. Los estudios que fueron aptos para la revisión fueron igualmente utilizados para consultar su bibliografía y ampliar los artículos que puedan ser usados en el análisis.

La selección de artículos se realizó con la ayuda del software Rayyan QCRI, fue independiente para el investigador y su colaborador. En un primer escenario se incluyeron a los estudios en función de los criterios de selección previamente expuestos en este artículo y estos fueron seleccionados por criterio del investigador principal. El segundo escenario se enfocó en los en los estudios que fueron elegidos anteriormente y se revisaron en texto completo. Al finalizar estos procesos se llegó a un acuerdo para su inclusión final en el análisis, las discrepancias fueron resueltas por parte del equipo investigador y un tercer colaborador.

II.4.4. Extracción y manejo de datos individuales:

La extracción de datos se realizará mediante formularios diseñados y validados por el equipo investigador previamente, será llenada con los metadatos de los artículos seleccionados, incluyendo, título, primer autor, año de publicación, diseño del estudio, país, características de la población, número de pacientes incluidos, tratamiento recibido, dosis, tiempo de administración y los resultados a estudiar. El procedimiento de extracción y selección de datos será realizado de forma individual y puestos en tablas de Microsoft Excel, luego se realizará una verificación cruzada entre los investigadores para evitar errores.

II.4.5. Manejo de datos obtenidos:

Al finalizar las búsquedas en cada base de datos, los resultados serán descargados y unidos a un solo fichero, se retirarán los estudios duplicados con el software Rayyan QCRI.

II.4.6. Sesgos:

Cada estudio seleccionado fue revisado usando la herramienta de la colaboración Cochrane para la evaluación de riesgo de sesgo, analizando 6 dominios y calificándolos como “bajo riesgo”, “alto riesgo” o “riesgo poco claro”.

(26,27)

II.5. Plan de análisis de datos:

Los resultados pertinentes para el análisis se extraerán de los y estudios y se tabularán, ya sea como razón de momios (OR), riesgo relativo (RR), diferencia de medias (DM) o diferencia de medias estandarizada (DME), teniendo un intervalo de confianza del 95% aplicado en variables continuas o dicotómicas según corresponda.

La heterogeneidad de los estudios se investigará mediante la estadística I² y el Q-Test. Si el Q-Test obtiene un valor de $p \leq 0.1$, y el I² valores mayores a 30%, se considerará heterogéneo. En caso de presentar heterogeneidad sustancial, las fuentes de variabilidad en las estimaciones del efecto se explorarán mediante análisis de subgrupos, análisis de sensibilidad o métodos gráficos.

Si se encuentra que los datos son lo suficientemente similares, se realizará un metaanálisis.

De existir heterogeneidad clínica y metodológica significativa, las medidas del efecto se agruparán mediante un modelo de efectos aleatorios. De lo contrario, se utilizará un modelo de efectos fijos.

Se empleará el software RevMan 5.4 para el procesamiento de datos.

II.6. Aspectos éticos:

Esta investigación será desarrollada sin vulnerar a una población, debido a que se usaran estudios ya publicados, por lo que se solicitará la exoneración por parte del comité de Ética e Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego.

III. RESULTADOS

III.1. Descripción de los estudios:

La selección de artículos fue guiada con el diagrama de flujo PRISMA, [ver Figura N° 01](#). La búsqueda bibliográfica se realizó con las estrategias de búsqueda adaptadas para las bases de datos de Pubmed, SCOPUS, Web of science, EBSCO y literatura gris donde se obtuvo un total de 242 artículos, se eliminaron 37 artículos duplicados, resultando en 205 artículos en total que fueron revisados por títulos y resumen principalmente debido que solo evaluaban la eficacia de uno de los fármacos, siendo un requisito para la inclusión la comparación de TMP – SMX y Pirimetamina por lo que la mayoría de los estudios eliminados perdían validez interna, excluyéndose 168 artículos. Los 37 artículos resultantes se revisaron a texto completo y solo 4 fueron los que respondían a la pregunta PICO y cumplían los criterios de selección para esta revisión.

III.2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos:

Los estudios se evaluaron con la herramienta de la Colaboración Cochrane incluida en el software RevMan 5.3, se observó un alto riesgo de sesgo en cuanto a resultados incompletos en el estudio de Kongsandao, y moderado en el estudio de Arens; el resto de apartados de evaluación tuvieron un riesgo bajo de sesgo. En general el riesgo de sesgo en los estudios analizados es bajo. ([Ver figuras 02 y 03](#))

III.3. TMP – SMX vs P-S Respuesta completa:

La respuesta completa o recuperación total luego del tratamiento aplicado se observó tanto en la parte clínica y/o radiológica. El análisis incluyó a una población total de 161 personas. El análisis reveló heterogeneidad en el resultado ($I^2 = 66\%$, $p < 0.05$), por lo que se aplicó el modelo de efectos

aleatorios. El RR combinado fue 1.32 (IC 95% 0.74 – 2.38 p =0.35), sugiriendo un efecto positivo para el grupo de TMP - SMX sobre el grupo control de P - S, con un efecto estadísticamente no significativo. (Ver Figura N° 04)

III.4. **TMP – SMX vs P-S Respuesta parcial:**

La respuesta parcial luego del tratamiento aplicado se observó tanto en la parte clínica y/o radiológica. El análisis incluyó a una población total de 161 personas. El análisis reveló heterogeneidad en el resultado ($I^2 = 55\%$, $p < 0.11$), por lo que se aplicó el modelo de efectos aleatorios. El RR combinado fue 0.47 (IC 95% 0.17 – 1.31 p =0.15), sugiriendo un efecto positivo para el grupo de P - S sobre el grupo TMP - SMX, con un efecto estadísticamente no significativo. Ver Figura N° 05.

III.5. **TMP – SMX vs P-S mortalidad:**

El análisis incluyó a una población total de 63 personas. El análisis no reveló heterogeneidad en el resultado ($I^2 = 0\%$, $p = 0.58$), por lo que se aplicó el modelo de efectos fijos. El RR combinado fue 1.88 (IC 95% 0.53 – 6.66 p =0.33), sugiriendo una menor mortalidad para el grupo de P – S en comparación al grupo TMP - SMX, con un efecto estadísticamente no significativo. Ver Figura N° 06.

III.6. **Análisis de sensibilidad:**

Se realizó la exclusión de cada artículo y se calculó la heterogeneidad y el tamaño del efecto, encontrándose una fluctuación para el RR agrupado entre 0.99 y 1.69 con el límite inferior del IC al 95% constantemente menor a 1 y el límite superior mayor a 1. Sugiriendo estabilidad en los datos del meta análisis. Al procesar los datos en el supuesto de tener un modelo de efectos fijos el RR obtenido es de 1.25 (IC 95% 0.93 – 1.67) y no difiere en gran manera con el resultado por efectos aleatorios.

IV. DISCUSIÓN

Este estudio se enfocó en comparar la evidencia actual sobre la eficacia de los tratamientos basados en Trimetopim – Sulfametoxazol y los basados en Pirimetamina, en cualquiera de sus conjugaciones para la encefalitis toxoplásmica en pacientes con VIH o SIDA, para así explorar la viabilidad de un régimen adecuado que se adapte a nuestro contexto sociocultural.

El ECA ideal para la identificación del tratamiento óptimo para la toxoplasmosis cerebral es un estudio de comparación, que enfrente a TMP – SMX con PS, con un cegamiento y tamaño de muestra adecuado, además, de presentar resultados de respuesta clínica y/o radiológica completa y parcial; por lo que esta revisión solo incluyó ensayos clínicos que al menos enfrenten ambos fármacos, a diferencia de estudios como el de Hernandez, Yan, o Dedicoat et al. los cuales emplearon ensayos clínicos que evaluaban la eficacia de un solo fármaco, pudiendo así perder validez interna en los resultados. (13, 23, 24)

El RR combinado para el evento de respuesta completa fue de 1.32 (IC 95% 0.74 – 2.38 p =0.35), favoreciendo al esquema de tratamiento con TMP – SMX sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los estudios incluidos en este análisis presentaron diferentes asociaciones en cuanto al outcome, el estudio de Torre presentó un resultado independiente en cuanto a respuesta clínica y radiológica (62.1% vs 65.7% y 62.1% vs 39.3% para el TMP – SMX y PS respectivamente) mientras que el resto asoció ambas respuestas para determinar un resultado de recuperación completa (mejoramiento de más del 50% del estado clínico o reducción de más del 50% del tamaño de la lesión). Estos resultados son similares a los expuestos por Rajapakse et al. en el que se demostró que la eficacia de ambos regímenes es similar, a pesar de que se expuso que la calidad de la evidencia no era la adecuada, y se dio un punto a favor al TMP – SMX en cuanto a seguridad. (25)

En cuanto a la respuesta parcial el RR obtenido fue 0.47 (IC 95% 0.17 – 1.31 p =0.15) sugiriendo un efecto mayor en el grupo de Pirimetamina. Para este caso también se observó diferencias en cuanto a la definición del resultado, teniendo un resultado diferenciado para respuesta clínica y radiológica en el caso de Torre (21.6% vs 10.8% y 20% vs 30.3% para TMP – SMX y PS respectivamente) y el resto de estudios determinó como respuesta parcial a una recuperación menor al 50 % de los síntomas o una reducción menor del 50% del tamaño de la lesión.

Históricamente la asociación de Pirimetamina y sulfadiazina ha sido el régimen de elección, debido a los hallazgos de series de casos iniciales que mostraron beneficios, sin embargo, no hay ECA que comparen la PS con placebo y los datos no comparativos muestran tasas de recuperación que varían entre el 51% y 70%, siendo difícil sintetizar una recomendación sólida en cuanto al tratamiento de encefalitis toxoplásmica en pacientes con sida. mientras que en pacientes con contraindicaciones para el uso de sulfadiazina se optaba por asociar la clindamicina a la pirimetamina. (26,27)

A pesar de la buena respuesta al tratamiento con alguna asociación de Pirimetamina (PS o PC), se presentan problemas como mala tolerabilidad, posología compleja y ausencia de formulaciones parenterales, traduciéndose en un problema para pacientes con alteración del estado mental. Es aquí donde la posibilidad del tratamiento con TMP - SMX se posiciona como una primera opción. El régimen de TMP – SMX se ha usado mayoritariamente en países en desarrollo, pues su costo y accesibilidad lo hacen destacar ante el tratamiento con Pirimetamina. Actualmente incluso se recomienda su uso bajo directrices estadounidenses sobre el VIH como terapia alternativa cuando la Pirimetamina es inaccesible, esto bajo el respaldo del ECA de Torres y un estudio de cohorte realizado por Béraud donde no se encontraron diferencias significativas y nuevamente se resalta el punto a favor para TMP – SMX en cuanto a seguridad por su menor riesgo de interrupción del tratamiento debido a toxicidad. (11,14,28)

En cuanto a la mortalidad solo los estudios de Arens y Kongsangdao reportaron este outcome, se analizó a un total de 63 pacientes y se determinó un RR combinado de 1.88 (IC 95% 0.53 – 6.66 $p = 0.33$) sugiriendo una menor mortalidad en cuanto al grupo tratado con Pirimetamina, es importante destacar que este resultado no fue estadísticamente significativo y que el Estudio de Kongsangdao fue detenido tras un mes de desarrollo por las muertes del grupo de TMP – SMX. Sin embargo, la tasa de mortalidad asociada a ambas intervenciones no difiere en gran manera, como lo reportaron otros meta análisis y ECAs. (14,20,29)

En este estudio, a pesar de no constituir la única revisión sistemática sobre el tema, se destaca su ventaja frente a otros estudios debido a la calidad de los artículos incluidos y a la evaluación exclusiva de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) que enfrentaron de manera directa ambos fármacos en cuestión. Además, el estudio presenta un tamaño de muestra generoso y una población caracterizada por una heterogeneidad que posibilita la extrapolación de los resultados hacia nuestro contexto sociocultural. (20)

No obstante, algunas limitaciones se evidencian en la cantidad limitada de ECAs que comparan TMP – SMX con algún régimen de Pirimetamina, dado que la mayoría de los estudios identificados analizan un fármaco por separado. La inclusión de un mayor número de ECAs que cumplan con los criterios de selección mencionados podría favorecer aún más al tratamiento con TMP – SMX en términos de riesgo relativo agrupado.

Hasta la fecha, las potenciales ventajas del tratamiento con TMP – SMX sobre cualquier conjugación con Pirimetamina abarcan desde una menor cantidad de píldoras y una menor frecuencia de dosificación hasta la disponibilidad de formulación intravenosa. Asimismo, respalda el uso de formulaciones genéricas, lo cual impacta positivamente en la rentabilidad y accesibilidad del tratamiento. Además, se destaca su efecto preventivo sobre *Pneumocystis jirovecii*, así como otras infecciones bacterianas y malaria. (30,31)

Considerando estos beneficios y los resultados alentadores de nuestro análisis, donde se determina una eficacia superior al régimen de Pirimetamina, se plantea la posibilidad de posicionar el empleo de TMP – SMX como terapia de primera línea. No obstante, para generalizar estas afirmaciones, se requiere la realización de más ECAs que fortalezcan la validez externa de los hallazgos.

V. CONCLUSIONES

- A. TMP – SMX fue superior en cuanto a respuesta completa (mejoramiento de más del 50% del estado clínico o reducción de más del 50% del tamaño de la lesión) de tratamiento frente al grupo de Pirimetamina.
- B. Pirimetamina fue superior en cuanto a respuesta parcial (mejoramiento de menos del 50% del estado clínico o reducción de menos del 50% del tamaño de la lesión) de tratamiento frente al grupo de TMP – SMX.
- C. La mortalidad fue mayor en el grupo tratado con TMP – SMX.
- D. TMP – SMX tiene mayor eficacia que los tratamientos basados en Pirimetamina ante el tratamiento de encefalitis toxoplásmica en pacientes con VIH.

VI. RECOMENDACIONES

- A. Se deben realizar nuevos ensayos clínicos que comparen la eficacia de TMP – SMX en población de países en desarrollo.
- B. Realizar un metaanálisis incluyendo los resultados de los nuevos ensayos clínicos para determinar el mejor tratamiento en estos pacientes.
- C. No se debe anteponer un fármaco al momento de la elección si este no está disponible, ambos mostraron buena eficacia y el mejor tratamiento se determinaría por el fármaco más accesible al momento.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANEXO 1

Planteamiento del problema con la estrategia PICO

P	I	C	O
Pacientes con diagnóstico de VIH/ SIDA que presenten encefalitis toxoplásmica.	Tratamiento para encefalitis toxoplásmica.	Se compararán los datos entre los grupos tratados con TMP – SMX, PS y PC.	Respuesta clínica, radiológica, mortalidad por todas las causas, interrupción del tratamiento por toxicidad y efectos adversos.

ANEXO 2

TÉRMINOS PARA LA ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN PUBMED

("Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination"[Mesh] OR "TMP SMX" OR "TMP – SMX" OR "Cotrimoxazole" OR "Trimethoprim-sulfa") AND "Pyrimethamine"[Mesh] AND ("Toxoplasma"[Mesh] OR "Toxoplasmosis, cerebral" [Mesh] OR "Neurotoxoplasmosis" OR "Encephalitis")

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN EBSCO

Search: (((Trimethoprim sulfametoxazole OR TMP SMX OR TMP – SMX OR Cotrimoxazole OR Trimethoprimsulfa) AND (Pyrimethamine)) AND (Toxoplasma OR Toxoplasmosis cerebral OR Neurotoxoplasmosis OR Encephalitis))

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN SCOPUS

TITTLE (((“Trimethoprim sulfametoxazole” OR “TMP SMX” OR “TMP – SMX” OR “Cotrimoxazole” OR “Trimethoprimsulfa”) OR (“Pyrimethamine”)) AND (“Toxoplasma” OR “Toxoplasmosis cerebral” OR “Neurotoxoplasmosis” OR “Encephalitis”))

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN WEB OF SCIENCE

#1 TOPIC= (Trimethoprim sulfametoxazole drug combination OR TMP SMX OR TMP – SMX OR Cotrimoxazole OR Trimethoprimsulfa)

#2 TOPIC = Pyrimethamine

#3 TOPIC = (Toxoplasma OR Toxoplasmosis cerebral OR Neurotoxoplasmosis OR Encephalitis)

#4 TOPIC = #1 AND #2

#5 TOPIC = #4 AND #3

FIGURA N° 01. DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA PARA LA SELECCIÓN DE ESTUDIOS

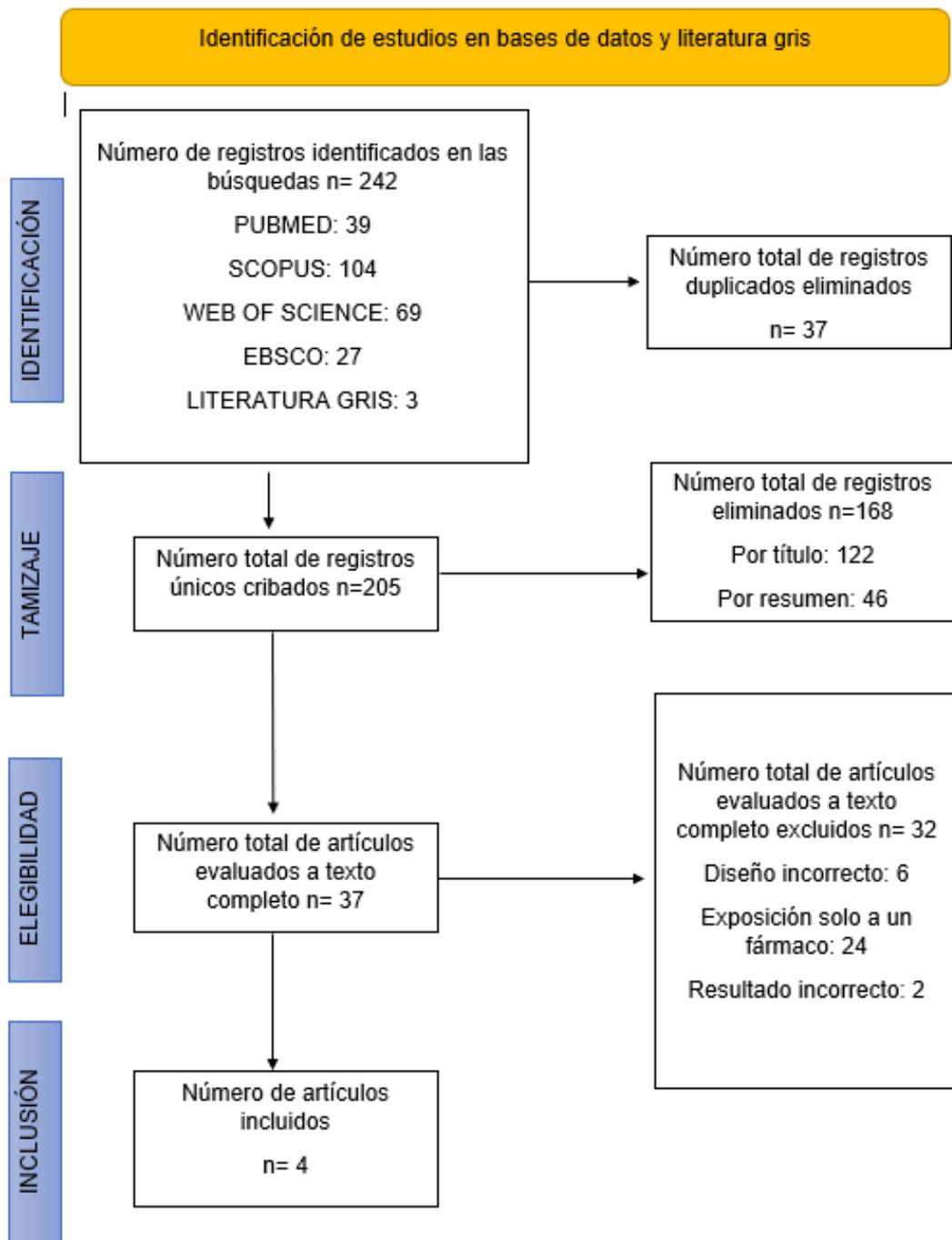


Figura N° 02 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Arens 2007	+	+	+	+	?	+	+
Goswam 2014	+	?	+	+	+	+	+
Kongsaengdao 2008	+	+	+	?	-	-	+
Torre 1988	+	+	+	+	+	+	+

Figura N° 03 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

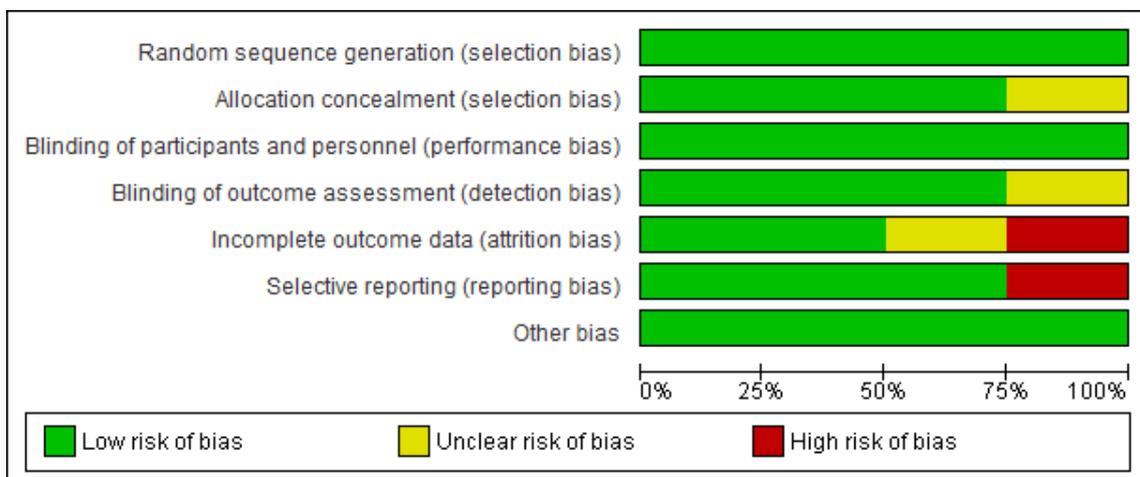


Figura N° 04 Comparación de respuestas completas al tratamiento:

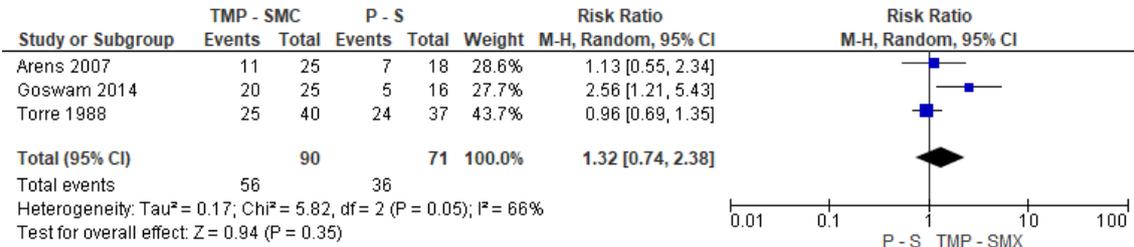


Figura N° 05 Comparación de respuestas parciales al tratamiento:

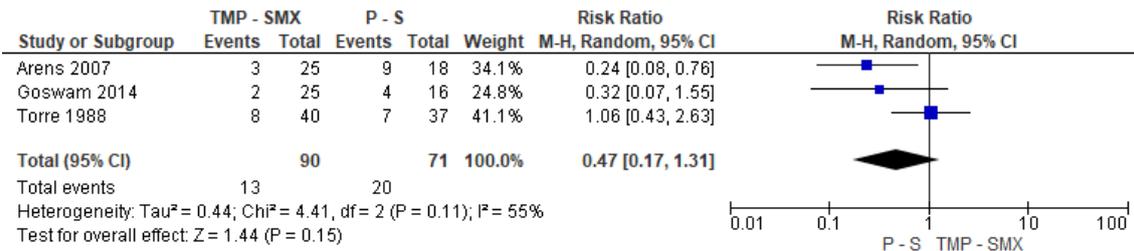


Figura N° 06 Comparación de tasa de mortalidad entre ambos tratamientos

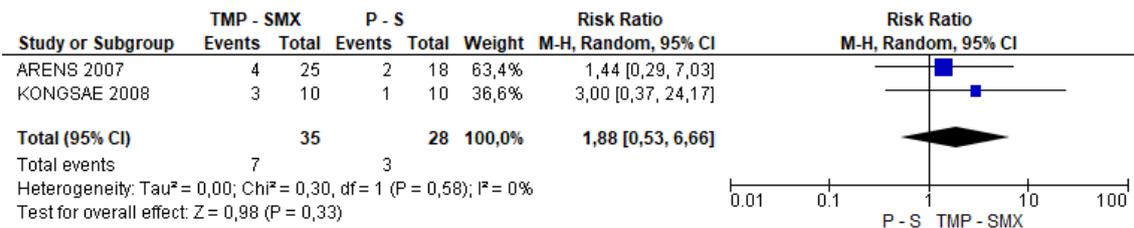


TABLA N° 02 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

AUTOR	PAÍS	TIPO	EDAD (SD)	SEXO MASCULINO (%)	TRATAMIENTO Y DOSIS	POBLACIÓN	RESPUESTA COMPLETA (N)	RESPUESTA PARCIAL (N)	MORTALIDAD
Torre et al. 1998	Italia	ECA	33.2 (5.6)	74%	TMP – SMX 10 mg/kg/día. 50mg/kg/día.	40	25	8	NR
					P-S 50 mg/día, 60 mg/día	37	24	7	NR
Kongsae ngdao et al. 2008	Tailandia	ECA	35 (9.2)	55%	TMP – SMX 40 mg/kg/día. 120 mg/kg/día	10	NR	NR	(3) 30%
					P-S 100 mg/día, 4g/día	10	NR	NR	1 (10%)
									33

Arens et al. 2007	Sudafri ca	ECA	32.6	41.9%	TMP – SMX dosis NR	25	11	3	4 (16%)
					P-S dosis NR	18	7	9	2 (11%)

Goswami et al. 2014	India	ECA	33.4 (7.36)	80.4%	TMP – SMX 40 mg/kg/día.	25	20	2	NR
					P-S 50 mg/día, 60 mg/día	16			

34

5

4

NR

