



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Tratamiento de la enfermedad del
sueño.**

Autor: María Jiménez Jiménez

Fecha: Junio de 2019

Tutor: Alicia Gómez Barrio

RESUMEN

La tripanosomiasis africana humana, más conocida como enfermedad del sueño, es una infección causada por parásitos del género *Trypanosoma* cuyo vector es la mosca tsé-tsé, pudiendo dar lugar a dos tipos de enfermedad. Una causada por *Trypanosoma brucei gambiense* siendo de progreso lento y otra causada por *Trypanosoma brucei rhodesiense*, de progreso más rápido. En ambos casos, la patología cursa con dos etapas, hemolinfática y meningoencefálica. El número de casos de la enfermedad ha ido disminuyendo progresivamente en los últimos años, debido a las mejoras en los tratamientos. Los medicamentos disponibles para tratar la primera etapa de la infección son pentamidina frente a *T.b. gambiense* y suramina para *T.b.rhodesiense*. En el segundo estadio de la enfermedad, los fármacos utilizados son melarsoprol contra *T.b.rhodesiense* y nifurtimox-eflornitina (NECT) frente a *T.b.gambiense*. La terapia combinada (NECT) es uno de los grandes avances más recientes. Actualmente, se están desarrollando nuevos fármacos para el tratamiento de la enfermedad del sueño, debido a la aparición de resistencias en los anteriores y además, son fármacos orales que facilitan la administración en los países endémicos.

Palabras clave: Human African Trypanosomiasis, enfermedad del sueño, *Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma brucei rhodesiense* y tratamiento.

ABSTRACT

Human African trypanosomiasis, more popularly known as sleeping sickness, is an infection caused by parasites of the genus *Trypanosoma*, whose vector is the tsetse fly, which can lead to two types of disease. One caused by *Trypanosoma brucei gambiense* being of slow progress and another one caused by *Trypanosoma brucei rhodesiense*, of faster progress. In both cases, the pathology involves two stages, hemolymphatic and meningoencephalic. The number of cases of disease has been progressively decreasing in recent years, due to improvements in treatments. The drug available to treat the first stage of infection are pentamidine against *T.b.gambiense* and suramine for *T.b.rhodesiense*. In the second stage of disease, the drug used are melarsoprol against *T.b.rhodesiense* and nifurtimox-eflornitine (NECT) against *T.b.gambiense*. Combination therapy (NECT) is one of the most recent breakthroughs. Currently, new drugs are being developed for the treatment of sleeping sickness, due to the appearance of resistance in the previous ones and, in addition, they are oral drugs that facilitate administration in endemic countries.

Key words: Human African Trypanosomiasis, sleeping sickness, *Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma brucei rhodesiense* and treatment.

INTRODUCCION

La tripanosomiasis humana africana es una enfermedad tropical desatendida¹ que se localiza en el África subsahariana, en esta zona está presente la mosca tse-tsé, el vector.² Hay dos formas de la enfermedad:¹

- La forma de progreso lento, causada por *Trypanosoma brucei gambiense*. Los humanos son el principal reservorio.¹
- De progresión más rápida, causada por *Trypanosoma brucei rhodesiense*, los animales domésticos y salvajes son sus principales reservorios.¹

1. Epidemiología

Los tripanosomas se transmiten, clásicamente, por la picadura de la mosca tse-tsé (género *Glossina*). *T.brucei gambiense* también se puede transmitir de forma congénita. Son posibles otras vías de transmisión, pero están mal documentadas (sexual, accidentes de laboratorio). La mayoría de los casos son producidos por *T.brucei gambiense*¹. La enfermedad se encuentra mayoritariamente en áreas rurales y la prevalencia es mayor en personas adultas². La incidencia de la enfermedad ha ido disminuyendo con el paso de los años (ilustración 1), esto se atribuye a la mejora en la detección de los casos, el tratamiento y el control de los vectores³.

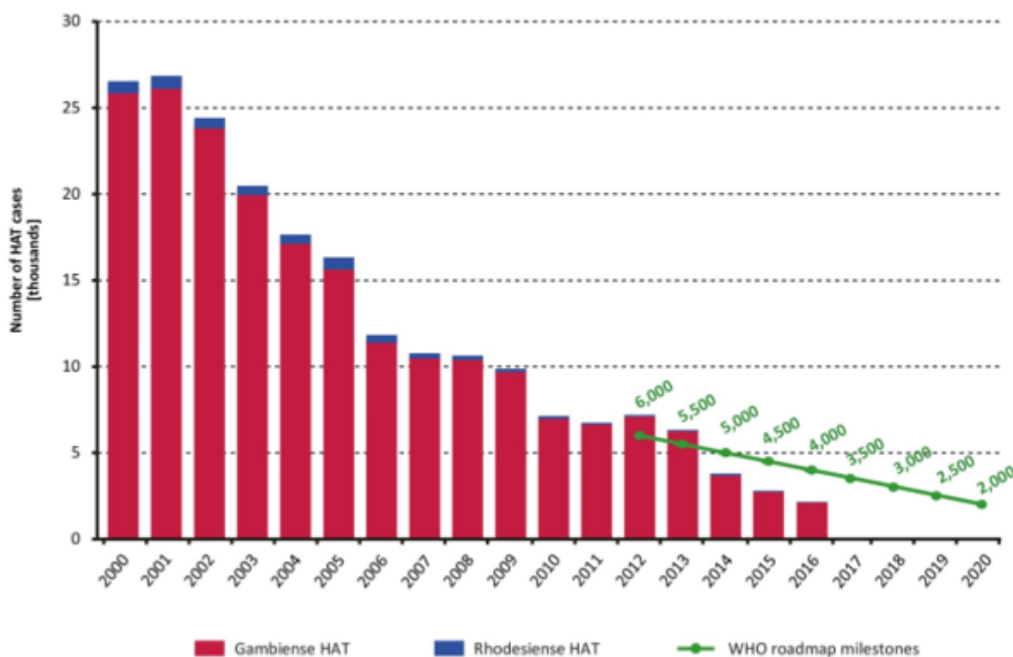


Ilustración 1: Número de casos de HAT. Tomado de Franco JR, Cecchi G et al. (4)

En relación a la distribución geográfica de la enfermedad (ilustración 2), para su estudio, se divide en dos grupos. Atendiendo a la subespecie de *Trypanosoma brucei*:

- *T. brucei gambiense*: en África occidental, Guinea sigue siendo el país más afectado. En Ghana, Mali, Nigeria y Togo no se han detectado casos locales, sin embargo, las condiciones para la transmisión de HAT están presentes por lo que es necesario su vigilancia. En Chad y El Congo, se ha observado una tendencia a la disminución constante, mientras que, en Camerún, Guinea Ecuatorial y Gabón el número de casos notificados se ha mantenido en un nivel bajo. En todos estos países, dado que se está realizando una detección activa y pasiva en las áreas de transmisión, se cree que el número de casos notificados refleja la tendencia real de la enfermedad. La República Democrática del Congo sigue siendo el país con la mayor carga de HAT, pero muestra una disminución permanente ⁴.
- *T. brucei rhodesiense*: el número de casos continúa descendiendo en la mayoría de los países afectados. Malawi es en el que mas eventos se producen. En los últimos años, a excepción de la transmisión por el ganado en Uganda, los acontecimientos en humanos se vinculan a los parques nacionales de los diversos países ⁴.

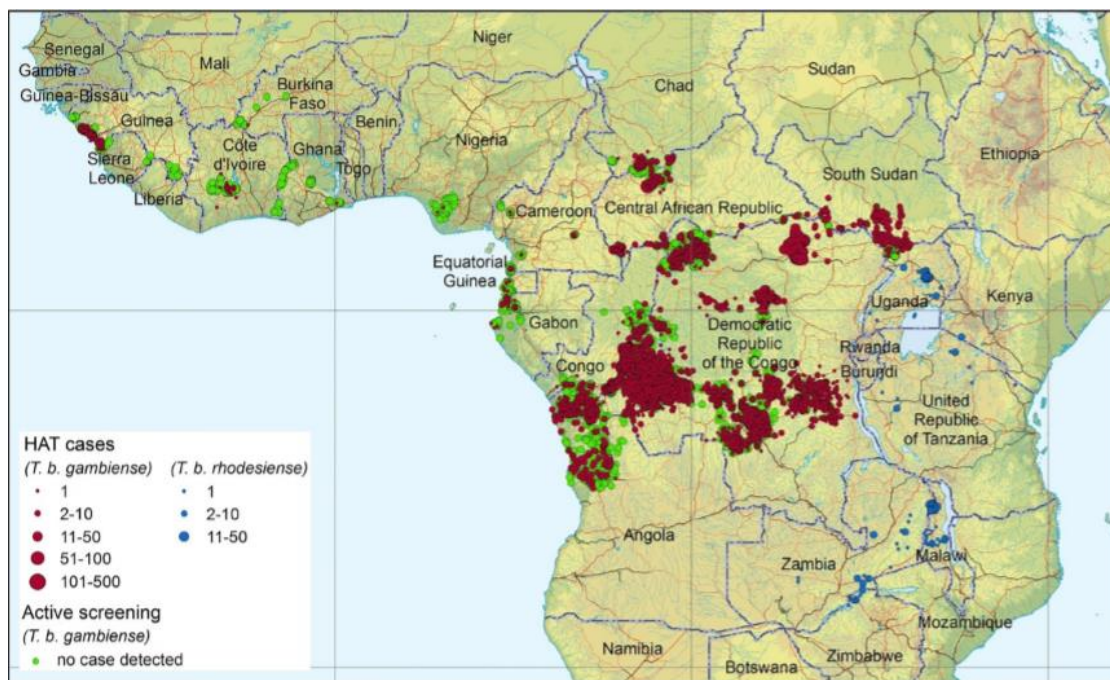


Ilustración 2: Distribución de HAT. Tomado de Franco JR, Cecchi G et al. (4)

2. Características del parásito y vector.

Los tripanosomas son parásitos unicelulares, pertenecen al género Trypanosoma, dentro del orden Kinetoplastidae ^{1,5}. *T. brucei* incluye tres subespecies morfológicamente indistinguibles:

- *T. brucei brucei*: causa la tripanosomiasis africana animal.
- *T. brucei rhodesiense*
- *T. brucei gambiense*

Los dos últimos, pueden infectar a las personas porque son resistentes a la apolipoproteína A1 (es una proteína sérica que provoca la muerte de otros tripanosomas).¹

En cuanto a su morfología, *Trypanosoma brucei* tiene forma delgada, en forma de media luna, tienen un kinetoplasto, está formado por DNA localizado en una única mitocondria, un flagelo que se origina en el cuerpo basal. Interviene en el movimiento del parásito al igual que la membrana citoplasmática⁶.

El vector, las moscas, se pueden agrupar en subgrupos según el ambiente en el que vivan:

- *Palpalis*, vive en ambiente fluvial.
- *Morsitans*, en la sabana.
- *Fusca*, en los bosques.

Todas ellas son capaces de transmitir el parásito al hombre, sin embargo, las más relevantes en la transmisión son las del subgrupo *palpalis*, concretamente, *G.palpalis spp* y *G.fuscipes spp*.

3. Ciclo biológico.

El ciclo biológico (ilustración 3) de los tripanosomas comprende un hospedador que es el hombre y un vector, la mosca. La infección comienza por la picadura de la mosca en la piel, con la inyección de tripomastigotes metacíclicos, los cuales no son proliferativos. Se produce una transformación a una forma proliferativa (tripomastigotes sanguíneos), una multiplicación local de los mismos y se propagan por linfa y sangre a órganos y tejidos periféricos. Cuando hay una concentración alta de parásitos en sangre se van diferenciando a una forma rechoncha, sin capacidad de reproducirse. Con el tiempo, la mosca vuelve a alimentarse de sangre, ingiere los tripomastigotes sanguíneos, los cuales se transforman en tripomastigotes procíclicos en el tracto digestivo de la misma, se multiplican y migran hacia las glándulas salivales, quedándose retenidos en ellas como epimastigotes. Algunos se convierten en formas tripomastigote metacíclicas que son infectivas para el próximo hospedador⁵.

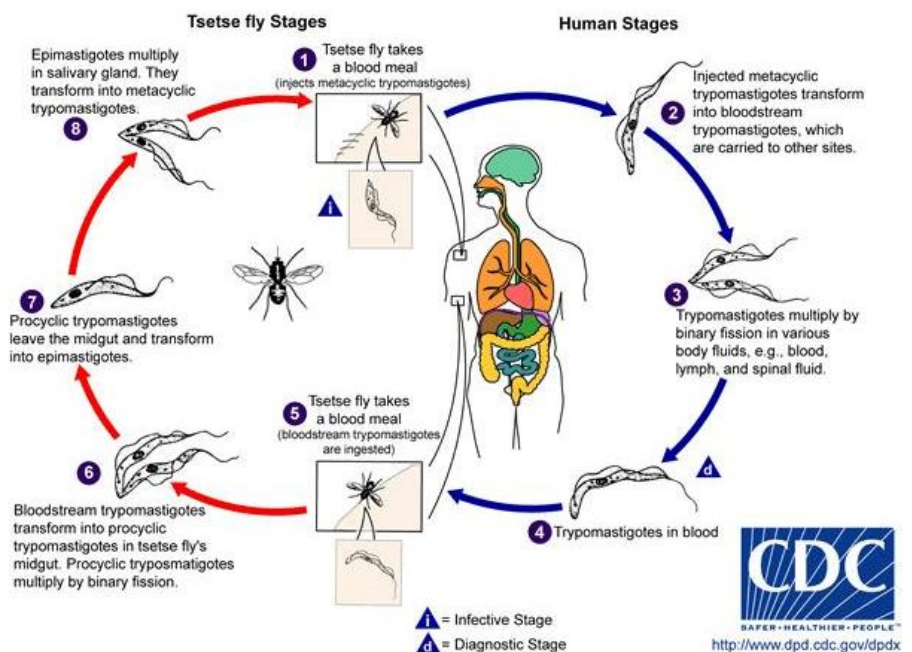


Ilustración 3: Ciclo de vida del parásito. Tomado de CDC - African Trypanosomiasis (7)

4. Características clínicas.

La presentación clínica de la tripanosomiasis africana humana depende de la subespecie de *T.brucei*, de la respuesta del hospedador y el estadio de la enfermedad. Las variaciones de virulencia y patogenicidad se atribuyen a diferentes cepas del parásito. La enfermedad de *T.brucei rhodesiense* suele ser aguda y se produce la muerte en 6 meses si no se trata. La

enfermedad de *T.brucei gambiense* sigue un curso crónico progresivo, que depende de la variabilidad interpersonal ¹.

Aparece una reacción dérmica en el sitio de la picadura de la mosca ³. Posteriormente, la enfermedad cursa con dos etapas:

- Hemolinfática: se define así por la presencia de tripanosomas en sangre y linfa, únicamente. En esta etapa se produce fiebre intermitente, prurito y linfadenopatía⁵. La hepatomegalia, edema y disfunción endocrina son menos frecuentes. Las alteraciones cardíacas se desarrollan tempranamente, siendo más severas en *T.brucei rhodesiense* ¹.
- Meningoencefálica: en la cual, los tripanosomas invaden el SNC. Los trastornos neurológicos y el trastorno del sueño son típicos de esta etapa. Se produce somnolencia diurna e insomnio nocturno ⁵. Los síntomas neuropsiquiátricos aumentan en frecuencia y severidad con la progresión de la enfermedad. La presencia de los tripanosomas en los órganos endocrinos conduce a una alteración de la secreción hormonal ¹.

5. Diagnóstico

Los signos y síntomas clínicos de la tripanosomiasis africana humana son inespecíficos y pueden confundirse con los de otras enfermedades ¹.

Para el diagnóstico se siguen tres pasos:

- Tamizaje de una posible infección: se emplean pruebas de serodiagnóstico. Únicamente existen para determinar la infección por *T.brucei gambiense*, basándose en la detección de anticuerpos específicos⁸. Se están intentando desarrollar pruebas diagnósticas capaces de detectar la infección por *T.brucei gambiense* y *T.brucei rhodesiense*, pero hay riesgo de reacciones cruzadas. La enfermedad de rhodesiense generalmente se presenta con altos niveles de parasitemia, la detección de anticuerpos es menos relevante ¹.
- Confirmación parasitológica de la infección: por la presencia del parásito en fluidos corporales, habitualmente se logra mediante un examen microscópico de sangre o un aspirado de ganglio linfático ⁸.
- Evaluación de la etapa en la que se encuentra la enfermedad: se basa en el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) ⁸, determinando los glóbulos blancos por μL y la presencia de tripanosomas en el LCR ¹.

OBJETIVOS

El objetivo principal es conocer el tratamiento farmacológico de la enfermedad del sueño. Estudiando los medicamentos utilizados desde la antigüedad y las estrategias terapéuticas actuales. Así como las complicaciones en los tratamientos y la búsqueda de nuevos fármacos.

METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica, consultando diversos artículos, a través de PubMed, Google Scholar y Scielo. También se han consultado libros de texto electrónicos mediante la biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid. Los criterios de búsqueda han sido, preferentemente, estudios publicados entre los años 2013 y 2019, utilizando los términos “Human African Trypanosomiasis”, “enfermedad del sueño”, “*Trypanosoma brucei gambiense*” “*Trypanosoma brucei rhodesiense*” y “tratamiento”.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A pesar de los avances recientes en la investigación de medicamentos, encontrar una quimioterapia segura, efectiva y fácil de usar para la tripanosomiasis humana sigue siendo una tarea difícil⁹.

El tipo de tratamiento (ilustración 4) que se administra depende del agente causal y de la etapa de la enfermedad¹. Cuanto antes se identifique la enfermedad, mejores son las probabilidades de curación. En total hay cinco medicamentos registrados para el tratamiento de la enfermedad del sueño⁸.

Los medicamentos destinados a la primera etapa son pentamidina y suramina; melarsoprol, eflornitina y nifurtimox para la segunda etapa¹. La OMS los suministra gratuitamente a los países endémicos, por conducto de una alianza público-privada con Sanofi (pentamidina, melarsoprol y eflornitina) y Bayer AG (suramina y nifurtimox). El acondicionamiento y expedición de los medicamentos se llevan a cabo en colaboración con MSF-Logística⁸.

Los medicamentos para el tratamiento de la enfermedad en primera etapa, generalmente no curarán la enfermedad en el segundo estadio, ya que los utilizados en este último, deberán atravesar la barrera hematoencefálica, siendo más tóxicos y más complejos de administrar¹.

	First-line treatment	Dosage	Alternative treatment and dosage
Trypanosoma brucei gambiense			
First stage	Pentamidine	4 mg/kg per day intramuscularly or intravenously (diluted in saline, in 2-h infusions) × 7 days	..
Second stage	Nifurtimox-eflornithine combination therapy	Nifurtimox 15 mg/kg per day orally in three doses × 10 days; eflornithine 400 mg/kg per day intravenously in two 2-h infusions (each dose diluted in 250 mL of water for injection)* × 7 days	Eflornithine 400 mg/kg per day intravenously in four 2-h infusions (each dose diluted in 100 mL of water for injection)* × 14 days; third-line (eg, treatment for relapse) is melarsoprol 2.2 mg/kg per day intravenously × 10 days
Trypanosoma brucei rhodesiense			
First stage	Suramin	Test dose of 4–5 mg/kg intravenously (day 1), then 20 mg/kg intravenously once per week × 5 weeks (maximum 1 g/injection—eg, days 3, 10, 17, 24, and 31)	Pentamidine 4 mg/kg per day intramuscular or intravenously (diluted in normal saline, in 2-h infusions) × 7 days
Second stage	Melarsoprol	2.2 mg/kg per day intravenously × 10 days	..
*Children weighing <10 kg: dilute in 50 mL of water for injection. Children weighing 10–25 kg: dilute in 100 mL of water for injection. If water for injection is unavailable, eflornithine can be diluted in 5% dextrose or saline.			
Table: Standard treatment for human African trypanosomiasis by form and stage			

Ilustración 4: tratamiento de la enfermedad del sueño. Tomado de Büscher P, Cecchi G et al. (1)

La terapia de combinación que incluye el medicamento oral nifurtimox y eflornitina ha sido el avance más reciente en la investigación de medicamentos contra la tripanosomiasis ⁹.

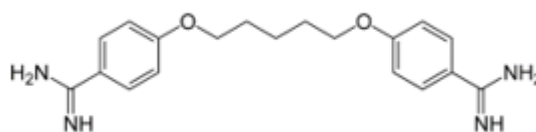
El mayor obstáculo en el tratamiento complejo de HAT es que todavía no existe una vacuna eficaz contra ambas subespecies patógenas humanas. Crear cualquier tipo de vacuna contra los tripanosomas es difícil debido a la variación antigénica. Los cambios constantes de la capa VSG permiten al parásito evadir las defensas inmunitarias. Por lo tanto, las únicas medidas viables contra la tripanosomiasis disponibles son las quimioterapias ⁹.

1. Tratamiento en la primera etapa.

1.1. Pentamidina

El isetionato de pentamidina, más conocido como pentamidina, es el tratamiento de primera línea para la enfermedad de *T. brucei gambiense*, es un compuesto de diamidina aromática ^{1,9,10}.

La pentamidina se utilizó por primera vez en 1940, el mecanismo de acción de esta no se conoce claramente, pudiendo actuar

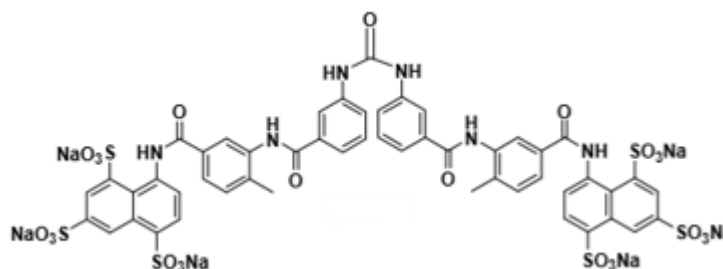


interfiriendo con el metabolismo nuclear por inhibición de la síntesis de DNA, RNA, fosfolípidos y proteínas ¹¹.

El régimen de tratamiento estándar con pentamidina consiste en inyecciones intramusculares de 4mg/kg por día por un total de 7 a 10 inyecciones. Los grupos de diamidina aseguran una alta afinidad por las proteínas plasmáticas y tiene una vida media larga ⁹. Este fármaco es generalmente bien tolerado, pero tiene una serie de efectos adversos que incluyen hipotensión, hipoglucemia y nefrotoxicidad. La administración debe estar precedida por la ingesta de azúcar (10-20g) para prevenir la hipoglucemia, y luego debe mantenerse al paciente en posición supina durante 1-2 horas para prevenir los efectos de la hipotensión ¹. Se han notificado otros efectos más raros y graves como son alteraciones pancreáticas y hepáticas, y casos del síndrome de Stevens-Johnson potencialmente mortal. La aparición y la gravedad de estos efectos secundarios dependen en gran medida de la dosis de pentamidina administrada, generalmente cualquier dosis por encima de los 4 mg/kg ⁹. Una de las mayores ventajas de la pentamidina es que no se han notificado resistencias. Tiene varios inconvenientes; no es tan eficaz contra *T.b. rhodesiense* como lo es contra *T.b gambiense* y es completamente ineficaz contra la tripanosomiasis africana en estadio II. Esto se debe a la poca capacidad de la pentamidina para cruzar la barrera hematoencefálica, alcanzando concentraciones ineficaces. Teóricamente, una forma potencial de hacer que la pentamidina atraviese la BHE es mediante el acoplamiento a un inhibidor de la glucoproteína P. Esta teoría no se ha probado experimentalmente ⁹.

1.2. Suramina

La suramina, también conocida como Bayer 205, es un fármaco que se utiliza contra la primera etapa de la infección por *T.b. rhodesiense*. Deriva de los colorantes de naftilamina, se empezó a utilizar por primera vez en



1922 ⁹. El mecanismo de acción de este fármaco se basa en que actúa mediante la formación de complejos estables con proteínas, por lo que inhibe múltiples enzimas esenciales para el metabolismo energético del parásito. La suramina parece inhibir todas las enzimas glucolíticas del tripanosoma de manera más efectiva que las enzimas correspondientes del hospedador ¹². Otras enzimas del tripanosoma inhibidas por el fármaco son las de la vía de las pentosas fosfato, como la 6-fosfogluconato deshidrogenasa. Lo más probable es que es que la suramina ingrese al parásito por endocitosis mediada por receptor. Una teoría propuesta es que el fármaco se une con alta afinidad a proteínas séricas como las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y utiliza esta unión para ingresar a la forma sanguínea de *T.b.rhodesiense*. Esta hipótesis aún no se ha probado y otra hipótesis alternativa ha sugerido que la endocitosis podría continuar sin la necesidad de un receptor específico ⁹. La suramina es eficaz en la primera etapa de la enfermedad de *T.b.gambiense*, pero solo se usa en el tratamiento de la enfermedad de

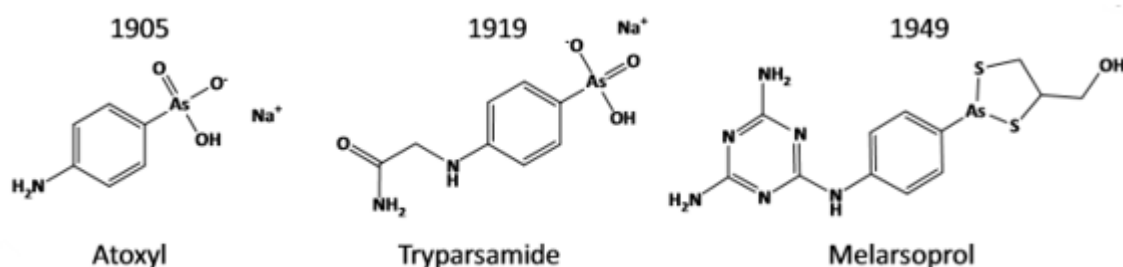
T.b.rhodesiense, debido al riesgo de coinfección por oncocercosis en áreas endémicas de *T.b.gambiense* (es decir, riesgo de reacciones alérgicas derivadas de la muerte rápida de las microfilarias) y porque la administración de pentamidina es más sencilla¹. Se administra una dosis de prueba antes del tratamiento debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad aguda, si es tolerado, el régimen de tratamiento implica cinco inyecciones intravenosas de 20 mg/kg del medicamento, cada 3-7 días, durante un periodo de 4 semanas en total⁹. La suramina permanece en el organismo durante semanas debido a su vida media larga y tiene una unión a proteínas plasmáticas del 99,7%. Los efectos adversos son frecuentes, pero la mayoría leves y reversibles, incluyen nefrotoxicidad, neuropatía periférica, fiebre, agranulocitosis y trombocitopenia¹. Entre las principales ventajas de este medicamento se encuentran que es altamente eficaz contra *T.b.rhodesiense* y no se han observado resistencias, podría deberse a la inhibición de múltiples enzimas y vías metabólicas por parte de la suramina. Otro punto a favor de este fármaco es que muestra un nivel razonable de sinergismo con los medicamentos de la segunda etapa⁹. La razón principal de la ineficacia contra el segundo estadio de la enfermedad es la incapacidad del medicamento para atravesar la barrera hematoencefálica, que probablemente se deba al gran tamaño de la molécula. La quimioterapia de combinación de suramina y pentamidina no ha resultado satisfactoria, ya que el primer fármaco inhibe las acciones del último.

2. Tratamiento de la segunda etapa

El tratamiento de la tripanosomiasis africana humana de segunda etapa se basó en derivados tóxicos del arsénico durante más de 50 años. La disponibilidad y el uso posterior de eflornitina, inicialmente en monoterapia y más recientemente en combinación con nifurtimox (NECT) ha mejorado enormemente el pronóstico de los pacientes en tratamiento¹³.

2.1. Melarsoprol

A principios del siglo XX, el primer fármaco arsenical denominado Atoxyl, se desarrolló y se usó contra HAT. Inicialmente solo fue efectivo contra la infección producida por *T.b.gambiense* en la primera etapa de infección. Desde que se descubrió la tripanosomiasis en los años 20, se demostró que la segunda etapa era curable. Debido a su alta toxicidad, se desarrollaron nuevos fármacos arsenicales en la década de 1940¹³. Uno de estos compuestos es el melarsoprol, un fármaco arsenical trivalente.



Debido a la alta frecuencia de reacciones adversas graves y potencialmente mortales, sumado a la disponibilidad de mejores alternativas, el melarsoprol se restringe al tratamiento de la enfermedad causada por *T.b.rhodesiense* en la segunda etapa¹. El

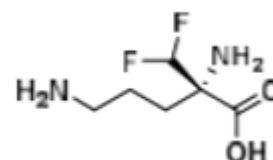
mecanismo de acción del fármaco no está muy claro. Una hipótesis es que, al igual que otros compuestos que contienen en su estructura metales pesados, el melarsoprol interfiere con los grupos tioles de algunas proteínas, pero parece tener un mecanismo más específico. La tripanotona reductasa es una enzima clave implicada en el control del estrés oxidativo en especies de *Trypanosoma*, ayuda a mantener un ambiente reductor intracelular mediante la reducción del disulfuro de tripanotona a su derivado ditiol dihidrotripanotona. Una vez que el fármaco está dentro de la célula, la cual ha atravesado mediante un transportador de adenosina T2, reacciona con la forma ditiol dihidrotripanotona, para formar un complejo conocido como MeIT, el mismo, es un inhibidor competitivo de la principal enzima antioxidante del parásito, pero no existe una evidencia certera de que este sea el mecanismo más importante que conduce a la muerte celular¹⁴.

El tratamiento de HAT con melarsoprol consiste en una inyección intravenosa⁹, al ser un compuesto insoluble en agua, es necesario administrarlo con propilenglicol, esto hace que el tratamiento sea muy doloroso por los daños producidos en los vasos sanguíneos de los pacientes. Hay varios regímenes diferentes que se utilizan para el tratamiento, el protocolo más usado consiste en inyecciones de aproximadamente 2,2 mg / kg de melarsoprol por día durante un período de 10 días. Los efectos adversos atribuidos a la medicación son frecuentes y pueden ser potencialmente mortales. El más grave es un síndrome encefalopático caracterizado por coma y convulsiones repetidas, ocurre en un 5-10% de los pacientes y es mortal en aproximadamente la mitad de ellos¹⁴. La administración conjunta de prednisolona podría tener un efecto protector contra la reacción inmune que se cree que es un componente del síndrome. Otras reacciones adversas frecuentes incluyen pirexia, dolor de cabeza, síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea, prurito¹... Una desventaja importante del melarsoprol es la aparición de resistencias frente a él. En los últimos años, las tasas de fracaso del tratamiento debido a la recaída han oscilado entre el 10-30% en regiones endémicas de África central⁹. El mecanismo exacto de la resistencia tripanosómica es actualmente desconocido, pero podría deberse a la pérdida o modificación del transportador de nucleósidos P2. Este transportador es el principal medio de entrada del fármaco en el parásito. La investigación más reciente identificó una mutación con pérdida de función en la acuagliceroporina 2 (AQP2), una proteína del canal de membrana involucrada en la captación y acumulación de fármacos como posible causa de resistencia al melarsoprol. Por ambas resistencias se dio credibilidad a la teoría de que el melarsoprol ingresa a los tripanosomas a través de más de una vía¹⁴.

2.2.Eflornitina

Es un análogo fluorado del aminoácido ornitina. Inicialmente se desarrolló por sus efectos antitumorales, pero mostró actividad antiprotozoaria in vitro. Es principalmente efectiva en los primeros estadios de infecciones por *T.b.gambiense*. por el contrario, no es efectivo para las causadas por *T.b.rhodesiense*⁹.

Es tripanostático más que tripanocida, se requiere un sistema inmunitario activo para lograr la curación; en pacientes inmunocomprometidos, solamente con eflornitina la eliminación completa del parásito podría no lograrse¹. Esta molécula actúa inhibiendo de forma selectiva e irreversible a la ornitina descarboxilasa tripanosomal (OCD), una enzima importante en la síntesis de poliaminas, que son

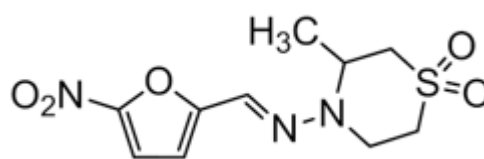


esenciales para la multiplicación de todas las células eucariotas ¹³. Además de la interrupción de la proliferación celular, los niveles de S-adenosil metionina aumentan en el interior del tripanosoma, lo que altera la metilación adecuada de las proteínas, los ácidos nucleicos y los lípidos. La actividad parasitaria selectiva de la eflornitina se debe a la estructura de la enzima del tripanosoma, que carece de una secuencia c-terminal de 36 aminoácidos que existe en la OCD de mamíferos. Esta diferencia produce un recambio menor de la enzima y un descenso más rápido de las poliaminas en los parásitos que en el hospedador. La efectividad reducida de este fármaco contra *T.b.rhodesiense* parece deberse a la capacidad del mismo para reponer la enzima inhibida más rápidamente que *T.b.gambiense* ¹². La eflornitina se administra por vía intravenosa en cuatro perfusiones diarias de 100 mg / kg durante 14 días ¹. Se han realizado ensayos clínicos con eflornitina administrada por vía oral. Tiene una biodisponibilidad del 50% aproximadamente y se asocia con mayores casos de diarrea y fracaso del tratamiento; por lo tanto, ya no se utiliza por vía oral. Uno de los inconvenientes de este fármaco es que su pauta en entornos de escasos recursos, requiere cuidados específicos para prevenir infecciones relacionadas con el catéter, el tratamiento requiere mucho tiempo y es complejo de administrar, hay poca unión del fármaco a las proteínas plasmáticas, lo que indica que se necesita una perfusión intravenosa prolongada para que el fármaco funcione activamente durante el proceso del tratamiento ^{9,12}. La mayor ventaja de la eflornitina es su mayor eficacia contra *T.b.gambiense* en comparación con melarsoprol. La combinación de altas tasas de curación iniciales, altas tasas de curación después de 1 año de seguimiento y bajas tasas de mortalidad apoyan el uso de eflornitina en los países afectados ⁹. Los efectos secundarios más comunes son diarrea, mareos, dolores de cabeza y convulsiones, generalmente se revierten al administrar dosis ligeramente más bajas del medicamento. Otros menos comunes son anemia, leucopenia y trombocitopenia, similares a otras quimioterapias con orígenes anticancerosos.

2.3.Nifurtimox

También conocido como Lampit, es un tripanocida administrado por vía oral derivado de nitrofurano. La droga fue desarrollada por primera vez en 1960 por la compañía Bayer y se utilizó en el año 1967 como tratamiento para la enfermedad de Chagas . Se empezó a prescribir a pacientes parara tratar la infección por *T.b.gambiense* refractarios al melarsoprol. Se ha demostrado que este fármaco tiene eficacia tanto para la primera como la segunda etapa de la enfermedad. Por el contrario, los niveles de eficacia que tiene para tratar a pacientes con infección por *T.b.rhodesiense* son considerablemente bajos ⁹. Otros derivados del nitrofurano también se han probado para determinar su eficacia contra HAT. Uno de estos medicamentos, la nitrofurazona, entró en ensayos durante los años 60 y 70, pero se encontró que era demasiado tóxica y se canceló el desarrollo posterior. El mecanismo de acción de nifurtimox se basa en que los tripanosomas carecen de catalasa y tienen concentraciones muy bajas de peroxidasa; como resultado, son muy vulnerables a los productos intermedios de la reducción del oxígeno ¹².

Se generan radicales libres como un subproducto de la reducción de nitrofurano. Estos radicales libres atacan a la membrana del tripanosoma y a las proteínas asociadas al DNA. Este mecanismo de acción interfiere en procesos como el metabolismo redox, creando



metabolitos de oxígeno reducidos. Otro modo de acción consiste en la vía de la nitroreductasa tipo I (NTR), que reduce el nifurtimox a productos de nitrilo de cadena abierta con propiedades citotóxicas. El fármaco tiene una eficacia limitada contra la HAT en estadio II, con tasas de curación que varían entre el 50-80%. Esto podría deberse a la menor concentración del fármaco dentro de la barrera hematoencefálica en comparación con las concentraciones que alcanza en sangre. Los experimentos de la década de 1990 mostraron que la administración de nifurtimox como monoterapia dio lugar a altas tasas de fracaso terapéutico. Además, la administración prolongada tiene tendencia a inducir reacciones neurológicas y gastrointestinales adversas en los pacientes. La resistencia más probable se debe a la mutación puntual de la NTR tripanosómica, que luego disminuye el procesamiento dentro de las células de nifurtimox y otros fármacos basados en el nitrógeno⁹.

2.4. NECT, terapia combinada

El aumento de las tasas de fracaso del tratamiento con melarsoprol, la dificultad de ampliar el uso de eflornitina en monoterapia por la exigencia logística, la escasez de recursos disponibles y la necesidad de nuevos fármacos debido a la resistencia de los parásitos, han desencadenado investigaciones clínicas sobre terapias combinadas. Un estudio realizado en Uganda comparó tres terapias combinadas diferentes: melarsoprol-nifurtimox (M+N), melarsoprol-eflornitina (M+E) y nifurtimox-eflornitina (N+E). La combinación N+E mostró una clara superioridad terapéutica sobre los otros dos regímenes en términos de eficacia y seguridad. El ensayo se detuvo por razones éticas debido a la alta tasa de mortalidad observada en la rama M+N, pero una serie de casos subsiguientes de pacientes tratados con N+E confirmó su alto perfil de eficacia y seguridad¹³.

El tratamiento de primera línea para la enfermedad producida por *T.b.gambiense* en la segunda etapa es la terapia de combinación nifurtimox-eflornitina (NECT)¹. El nifurtimox tiene registro para el tratamiento de la tripanosomiasis americana, pero no para HAT. No obstante, una vez que los ensayos clínicos demostraron su eficacia e inocuidad, la terapia NECT se ha incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS⁸. Este organismo suministra gratuitamente a los países endémicos un kit que contiene la terapia NECT y los materiales necesarios para su administración¹.

El régimen de tratamiento implica 3 dosis diarias de nifurtimox por vía oral durante un total de 10 días y 14 infusiones intravenosas de eflornitina durante 7 días. Esto fue significativamente más bajo que las 56 dosis en 14 días requeridas para el tratamiento con eflornitina⁹. Los efectos adversos más comunes que surgen son dolor abdominal, vómitos y cefalea, pero con menor frecuencia y severidad, probablemente debido a la menor exposición al fármaco. NECT es mejor tolerado en niños que en adultos y en general, se tolera mejor que las monoterapias de eflornitina y melarsoprol¹. El principal inconveniente del tratamiento con NECT es que sigue siendo laborioso y logísticamente complicado de implementar. El régimen de dosificación mencionado anteriormente requiere un mínimo de cuatro enfermeras para administrar las infusiones de eflornitina al paciente. Además, un médico debe estar presente para prescribir la terapia en primer lugar y monitorizar al paciente para detectar cualquier reacción adversa⁹. Estas condiciones son difíciles de conseguir en los países endémicos.

El problema de la resistencia en NECT es menor, ya que combina dos fármacos de diferentes mecanismos de acción y farmacodinámicas, disminuyendo la probabilidad de aparición de esta.

3. Tratamiento en el embarazo

Aunque esta situación está poco estudiada, la experiencia de campo ha dado lugar al manejo de pacientes embarazadas o en período de lactancia. La pentamidina se puede administrar después del primer trimestre de embarazo. Nifurtimox, eflornitina y melarsoprol, están teóricamente contraindicados, en la práctica se administran cuando la madre está en la segunda etapa de la enfermedad y su estado no permite esperar. Si se aplaza el tratamiento hasta que el parto se considere posible, se debe administrar un ciclo completo de pentamidina, principalmente para prevenir la transmisión vertical, los beneficios y riesgos deben explicarse claramente a la paciente y familiares antes de realizar cualquier intervención. En la enfermedad por *T.b.rhodesiense*, la evolución clínica aguda por lo general impide esperar hasta el parto y la suramina (también teóricamente se encuentra contraindicada) o melarsoprol se administran a la paciente. Los bebés recién nacidos deben ser examinados clínicamente y su sangre se debe analizar para detectar tripanosomas. La lactancia materna debe continuar durante el tratamiento ¹.

4. Nuevos tratamientos

Dos nuevas moléculas en desarrollo clínico podrían revolucionar el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana. Estas moléculas se administran por vía oral y están destinadas al tratamiento de ambas etapas de la enfermedad ¹.

4.1.Fexinidazol

Es un 5-nitroimidazol. Este compuesto fue redescubierto por la iniciativa de medicamentos para enfermedades desatendidas (DNDi), durante una campaña de detección de nitroimidazoles. Se ha pensado para ser el primer tratamiento únicamente oral frente a la infección causada por *T.b.gambiense* en las dos etapas de la enfermedad. El desarrollo preclínico condujo a la determinación de su seguridad y al inicio de un ensayo clínico de fase I en septiembre de 2009. El fexinidazol actúa como un profármaco (ilustración 5) y se metaboliza rápidamente in vivo, a través de dos vías diferentes, el citocromo P450 y la monooxigenasa, conteniendo flavincina, en dos metabolitos: sulfóxido y sulfona ¹³.

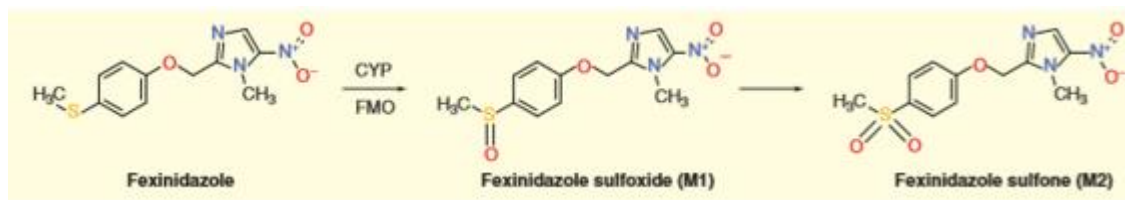
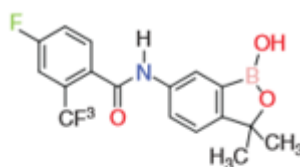


Ilustración 5: Metabolismo del fexinidazol. Tomado de Eperon G, Balasegaram M et al. (13)

La dosis terapéutica se determinó en voluntarios humanos, de acuerdo con la etnicidad de los pacientes en África subsahariana, incluida una simulación farmacocinética poblacional. El metabolito más activo es la sulfona, que tiene una vida media plasmática en humanos de 24h, lo que permite una dosis diaria única ¹³. Según el ensayo, el medicamento debe tomarse diariamente con alimentos, durante un período de 10 días, la dosis es de 1800 mg / día durante 4 días y luego continuar con 1200 mg / día durante 6 días. En Enero de 2018, han sido publicados los resultados del ensayo multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad, que demuestran la seguridad y eficacia del fexinidazol oral para el tratamiento de la segunda etapa de la infección por *T.b.gambiense*. Este ensayo incluyó 394 pacientes de los centros de tratamiento de la República centroafricana y República Democrática del Congo en el período entre 2012 y 2016. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir un tratamiento con fexinidazol o NECT durante 10 días y se les realizó una punción lumbar como parte de la evaluación. Los resultados incluyeron aspectos clínicos como mortalidad, tratamiento de rescate... y parasitológicos (eliminación de tripanosomas). A los 18 meses, las tasas de éxito fueron de 91.2% para el grupo de fexinidazol y 97,6% para el grupo que recibía la terapia NECT, lo que fue considerado un margen aceptable por la OMS. Además, el fexinidazol fue bien tolerado en comparación con NECT y no hubo muertes relacionadas con el tratamiento. El número de muertes debidas a cualquier motivo fue inferior a la tasa de mortalidad del melarsoprol que es del 5,9%. Los cuatro efectos adversos graves relacionados con el tratamiento incluyen cambios en la personalidad, psicosis e hiponatremia, pero en general, los beneficios de la terapia oral con fexinidazol superan estos riesgos ¹⁵.

4.2. SCYX-7158

Es un benzoxaborol (ilustración 6) oralmente activo, siendo otro tratamiento nuevo, eficaz y seguro para HAT. El compuesto se identificó a través de un ensayo de células completas y se confirmó que tenía eficacia contra HAT en estadio II, se toma en dosis única ¹⁶.



SCYX-7158 (AN5568)

Stage 1 mouse model of HAT

MED 10 mg/kg × 4 days

Stage 2 mouse model of HAT

MED 25 mg/kg × 4 days

Mouse $T_{1/2}$ 26.6 h

Dog $T_{1/2}$ 25.7 h

Ilustración 6: estructura y datos de ensayos en animales. Tomado de Eperon G, Balasegaram M et al. (13)

Actualmente, esta molécula ha entrado en la fase 2/3 de los ensayos clínicos, en la etapa de reclutamiento ¹⁷.

El perfil farmacocinético preclínico de SCYX-7158 identificó la posibilidad de que el compuesto pudiera tener un vida media larga de eliminación en humanos; una posibilidad que fue confirmada en los primeros ensayos de fase I. En caso de que el desarrollo de este medicamento fracasara, se lanzó un programa para identificar compuestos con vidas medias más cortas ¹³.

4.3. Fármacos menos estudiados.

Otra serie de fármacos han sido los basados sobre los prototipos de furamidina (DB75) y su profármaco activo por vía oral, parafuramidina maleato (DB289), este nuevo fármaco sería DB829 (ilustración 7) y su profármaco DB846, siendo ambos los más prometedores. En estudios con animales, se demostró que los dos tienen una potencia significativa para tratar la enfermedad en el segundo estadio y además sin la toxicidad hepática y la insuficiencia renal que se mostró con DB289. Esto ha convertido a la serie DB829 / DB868 en candidatos potenciales para ensayos clínicos contra HAT en estadio II ¹³.



Ilustración 7: estructura de DB829. Tomado de Eperon G, Balasegaram M et al. (13)

Una quimioterapia prometedora implica la combinación de melarsoprol con dos complejos de inclusión de ciclodextrina, administrado por vía oral. Las dos combinaciones probadas han sido melarsoprol / hidroxipropil- β -ciclodextrina y melarsoprol / ciclodextrina metilada. Ambas terapias se probaron en ratones durante 7 días, con una dosis de 0,005 mmol / kg de fármaco al día. Los resultados mostraron que ambas combinaciones curaron el estadio II de la infección por *T.b.rhodesiense*, sin toxicidad. Este conjunto de experimentos ofrece un tratamiento prometedor administrado por vía oral para la tripanosomiasis del este de África, a su vez evita el proceso costoso e intensivo de la administración intravenosa de melarsoprol ¹⁸.

CONCLUSIONES

La tripanosomiasis africana humana ha sido durante mucho tiempo una enfermedad tropical desatendida, actualmente esto está cambiando, debido a los avances en el tratamiento y control general de la enfermedad, poniéndose de manifiesto con el número de casos decrecientes notificados en los últimos años.

La menor utilización de melarsoprol debido a la aparición de la eflornitina y posteriormente al descubrimiento de NECT, ha hecho posible una reducción del número de muertes de pacientes.

Uno de los mayores inconvenientes de los tratamientos actuales es que todos incluyen la vía intravenosa, siendo necesario por ello personal capacitado para administrar el tratamiento y mayores recursos logísticos, que muchas veces no son viables en los países endémicos de África.

Por lo tanto, es necesario simplificar el tratamiento de hoy en día y el desarrollo de un fármaco oral, seguro y eficaz lo posibilitaría. Los ensayos clínicos actuales de fexinidazol y SCYX-7158 son muy prometedores y en unos años podrían revolucionar el tratamiento de HAT. Además, si fuese posible el desarrollo de un medicamento activo frente a las dos etapas de la enfermedad, se evitaría tener que determinar el estadio en el que se encuentra, con esto se lograría un gran avance.

BIBLIOGRAFIA

1. Büscher P, Cecchi G, Jamonneau V, Priotto G. Human African trypanosomiasis. Lancet. 2017;390(10110):2397-409.
2. Schmidt RS, Macêdo JP, Steinmann ME, Salgado AG, Bütikofer P, Sigel E, et al. Transporters of Trypanosoma brucei—phylogeny, physiology, pharmacology. The FEBS Journal. 2018;285(6):1012-23.
3. Wamwiri FN, Changasi RE. Tsetse Flies (Glossina) as Vectors of Human African Trypanosomiasis: A Review. Biomed Res Int [Internet]. 2016 [citado 9 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4789378/>
4. Franco JR, Cecchi G, Priotto G, Paone M, Diarra A, Grout L, et al. Monitoring the elimination of human African trypanosomiasis: Update to 2016. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2018 [citado 9 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6283345/>
5. Fernandez S. Caracterización funcional de las proteínas de unión a ARN RBP33 y DRBD3 como reguladoras de la expresión génica de T.brucei [doctorado]. Instituto de parasitología y biomedicina Lopez-Neyra. CSIC; 2013.
6. Madigan M. Brock. Biología de los microorganismos. Madrid: Pearson Educación; 2015.
7. CDC - African Trypanosomiasis - Biology [Internet]. Cdc.gov. 2019 [citado 3 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/biology.html>
8. La tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño) [Internet]. Who.int. 2019 [citado 9 de mayo de 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/trypanosomiasis-human-african-\(sleeping-sickness\)](https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness)).
9. Babokhov P, Sanyaolu AO, Oyibo WA, Fagbenro-Beyioku AF, Iriemenam NC. A current analysis of chemotherapy strategies for the treatment of human African trypanosomiasis. Pathog Glob Health. 2013;107(5):242-52.
10. Ríos C. Síntesis y estudio de nuevos agentes antiprotozoarios derivados de compuestos dicatiónicos para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana [doctorado]. Universidad Complutense de Madrid; 2013.
11. Spain V. Pentamidina isetionato [Internet]. Vademecum.es. 2019 [citado 10 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-pentamidina+isetionato-p01cx01>

12. Harrison T, Braunwald E. Principios de medicina interna. 19th ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
13. Eperon G, Balasegaram M, Potet J, Mowbray C, Valverde O, Chappuis F. Treatment options for second-stage gambiense human African trypanosomiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(11):1407-17.
14. Fairlamb AH, Horn D. Melarsoprol Resistance in African Trypanosomiasis. *Trends Parasitol.* 2018;34(6):481-92.
15. Makhani L, Khatib A, Corbeil A, Kariyawasam R, Raheel H, Clarke S, et al. 2018 in review: five hot topics in tropical medicine. *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2019;5:5.
16. Jones AJ, Avery VM. Future treatment options for human African trypanosomiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(12):1429-32.
17. Drugs - DrugBank [Internet]. Drugbank.ca. 2019 [citado 13 de mayo de 2019]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB13086>
18. Rodgers J, Jones A, Gibaud S, Bradley B, McCabe C, Barrett MP, et al. Melarsoprol cyclodextrin inclusion complexes as promising oral candidates for the treatment of human African trypanosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(9):e1308.