

Tratamiento antiparasitario en la enfermedad de Chagas

**Rodolfo Viotti,
Carlos Vigliano, Bruno Lococo,
Graciela Bertocchi,
Maria Alvarez, Susana Laucella,
Alejandro Armenti**

Hospital Interzonal de Agudos
Eva Perón. Instituto Nacional de
Parasitología Dr. Mario Fatała
Chabén. Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:
Alejandro Armenti
Hospital Eva Peron,
Buenos Aires, Argentina
E-mail: harmenti@intramed.net.ar

Resumen

El benznidazol es un fármaco efectivo para tratar la fase aguda de la enfermedad de Chagas, pero su eficacia en la fase crónica es dudosa. En un estudio hemos comparado el resultado a largo plazo de tratar con benznidazole o no tratar a pacientes con enfermedad de Chagas. El objetivo principal era conocer la progresión de la enfermedad en ambos grupos, definida por el cambio a un grupo más avanzado de la escala de Kuschner o la muerte. Comparado con el no tratamiento, el tratamiento con benznidazol se asoció a una reducción de la progresión de la enfermedad y a un incremento en la seroconversión en pacientes con enfermedad de Chagas crónica sin fallo cardíaco.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Benznidazol. Progresión enfermedad.

Summary

Benznidazole is effective for treating acute-stage Chagas disease, but its effectiveness for treating indeterminate and chronic stages remains uncertain. We have compared long-term outcomes of patients with non-acute Chagas disease treated with benznidazole versus outcomes of those who did not receive treatment. The primary outcome was disease progression, defined as a change to a more advanced Kuschner group or death. Compared with no treatment, benznidazole treatment was associated with reduced progression of Chagas disease and increased negative seroconversion for patients presenting with non-acute disease and no heart failure.

Key words: Chagas disease. Benznidazol. Disease progression.

Introducción

La enfermedad de Chagas en sus orígenes era una enzootia, porque estaba circunscripta al hábitat salvaje, afectando a los animales silvestres¹.

A partir del descubrimiento de América, el avance del ser humano hacia el área selvática fue constante y progresivo y por lo tanto se alteró el equilibrio ecológico, pasando el ser humano junto a sus animales domésticos (perro, gato, etc.) a ser parte de este nuevo ciclo; la Enfermedad de Chagas se transforma en una zoonosis.

Hasta mediados del siglo pasado quedó circunscripta al área rural en toda América Latina, en poblaciones cercanas a las zonas selváticas; pero a partir de la industrialización de los países y/o por centralismo de las capitales y grandes ciudades, hubo un gran desplazamiento de personas del campo a la ciudad, llevando

consigo todo su bagaje cultural y sus enfermedades, entre ellas la Enfermedad de Chagas. Nuevamente se altera el equilibrio ecológico y la enfermedad se perpetúa por otros mecanismos: transfusión, vía materno-infantil, donación de órganos, digestiva, etc. En nuestro siglo la Enfermedad de Chagas constituye una verdadera endemia urbana. Las mismas razones socioeconómicas que llevaron a las personas a abandonar sus lugares de origen y emigrar a las grandes ciudades, son las que las llevan a radicarse en los países no endémicos (EEUU y Europa)².

La Tripanosomiasis americana es uno de los problemas médico sanitarios más importantes de América Latina. Se estima entre 8-10 millones de infectados y cerca de 40 millones más en riesgo de contraer la enfermedad. Más de 3 millones han desarrollado algún grado de cardiopatía³.

Si bien se ha avanzado en el conocimiento de esta patología, hay dos puntos que son controvertidos y que están relacionados entre sí: la patogenia y el tratamiento etiológico.

El impulso que el médico argentino Salvador Mazza otorgó al conocimiento de esta patología auguraba un certero tratamiento en las diversas etapas; esto no sucedió en la fase indeterminada ni tampoco en la etapa crónica debido a varias razones:

- La pauciparasitemia que acompaña a estas etapas.
- La persistencia de la serología positiva por muchos años después del tratamiento específico.
- La falta de evidencias de modificaciones clínicas o del estado cardiológico inmediatamente después del tratamiento antiparasitario. Esto trajo aparejado el descreimiento en el tratamiento parasiticida y la aparición de diversas teorías que intentaron dar una explicación a la patogenia de la enfermedad: hipótesis autoinmune^{4,5}, neurogénica, isquémica (por afectación de la microcirculación)⁶. En 1983 la OMS desaconsejó el tratamiento antiparasitario hasta demostrar la efectividad del mismo.

En 1993 Jones, *et al.*⁷ describe la presencia de cadenas de ADN del parásito en el tejido inflamatorio y casi simultáneamente a comienzos de 1994 se publica el artículo de Viotti, *et al.*⁸, que por primera vez muestra el beneficio del tratamiento antiparasitario para mejorar la evolución clínica, electrocardiográfica y serológica de los pacientes crónicos portadores de esta enfermedad.

En el 2006 se publica un segundo trabajo prospectivo⁹, no randomizado, con un promedio de seguimiento de 9,8 años donde comparamos a un grupo de pacientes tratados con benznidazol con un grupo sin tratamiento antiparasitario.

Material y métodos

Se incluyeron personas entre 30 y 50 años con 3 reacciones positivas para Enfermedad de Chagas, realizadas en el Instituto Nacional de Parasitología, todas en fase indeterminada o crónica de la enfermedad.

Clínicamente se los estratificó según la clasificación de Kuschner: Grupo 0: serología positiva con electrocardiograma (ECG) y radiografía de tórax normales; Grupo 1: serología positiva, con ECG patológico y radiografía normal; Grupo 2: serología positiva, ECG patológico y radiografía con cardiomegalia. Se excluyó el grupo 3 de pacientes con insuficiencia cardíaca clínica, por considerarlos en la etapa final de la enfermedad. También se excluyeron a aquellos pacientes que presentaban enfermedades concomitantes que pudieran alterar los resultados.

Los pacientes fueron asignados en forma alternativa para recibir tratamiento (por ejemplo 1,3,5) o ser el grupo control (por ejemplo 2,4,6). Los pacientes asignados al tratamiento antiparasitario, recibieron benznidazol 5mg/kg/día durante 30 días dividido en dos tomas diarias.

Las tres reacciones serológicas utilizadas fueron: hemaglutinación indirecta, test de inmunofluorescencia e inmuno ensayo enzimático. Estas pruebas serológicas se repitieron cada 3 años.

Las alteraciones electrocardiográficas consideradas específicas (probablemente relacionadas a la enfermedad) de la cardiopatía chagásica son: bloqueo completo de rama derecha e izquierda, hemibloqueo anterior izquierdo, bradicardia sinusal menor de 50 latidos/minuto, áreas de inactivación eléctrica, bloqueo A-V de 2° y 3° grado, arritmias supraventriculares sostenidas (fibrilación auricular, aleteo auricular y taquicardia auricular), taquicardia ventricular sostenida y no sostenida, así como la colocación de un marcapaso definitivo. En cada consulta se repitieron los ECG, con una frecuencia de 6,4 y 3 meses según pertenecieran al grupo 0, 1 o 2 respectivamente.

En cuanto a la silueta cardíaca, una radiografía de tórax con un Índice Cardiotórácico mayor de 0,50 o un diámetro diastólico de ventrículo izquierdo mayor de 57 mm, obtenido por ecocardiografía, fueron considerados como cardiomegalia.

Resultados

En total fueron reclutados 566 pacientes, 283 tratados y 283 no tratados, sin diferencias significativas en cuanto a edad, sexo, lugares de nacimiento, indicadores socioeconómicos, conformación de los distintos grupos clínicos, hallazgos electrocardiográficos, características

ecocardiográficas y medicación concomitante. El tiempo medio de seguimiento fue de 9,8 años.

Cambios de grupo clínico. La progresión hacia un grupo más avanzado de la clasificación de Kuschnir fue mayor y estadísticamente diferente en los pacientes no tratados: 40 de 283 pacientes (14%) versus 12 de 283 pacientes tratados, (4%), $p < 0,001$.

Mortalidad. La tasa de mortalidad durante el período de seguimiento fue menor en el grupo tratado: 1% (3 de 283 pacientes) contra el 4% (12 de 283 pacientes) en el grupo sin tratamiento. Las causas de muerte fueron: la muerte súbita y la insuficiencia cardíaca.

Cambios electrocardiográficos. Sólo un 5% de los pacientes tratados tuvieron cambios electrocardiográficos específicos (15 de 283 pacientes) versus el 16% de los pacientes no tratados. (45 de 283 pacientes), $p < 0,001$.

Evaluación serológica. Para la evaluación serológica se incluyeron los datos de 430 pacientes que completaron los requisitos para la evaluación; 136 pacientes se perdieron en el seguimiento, no completaron las 3 reacciones requeridas, o el período de 3 años requerido para la repetición de la serología. Al final del estudio, los pacientes que permanecían con 3 reacciones positivas fue estadísticamente mayor en los pacientes no tratados: 83% (177 de 212 pacientes) que en los pacientes tratados, 60% (130 de 218 pacientes), $p < 0,001$. La negativización de las 3 reacciones serológicas fue más frecuente en el grupo tratado que en el grupo no tratado 15 % vs. 6% (32 de 218 pacientes tratados vs. 12 de 212 pacientes no tratados), $p < 0,034$.

Cambios de Grupo Clínico de acuerdo con la evaluación serológica. Los pacientes que persistieron con 3 reacciones serológicas positivas presentaron un mayor número de cambios de grupo clínico (33 de 307 pacientes, 11%) respecto a aquellos que negativizaron una o más reacciones serológicas (3 de 123 pacientes, 2 %), $p = 0,009$. Ninguno de los pacientes que negativizaron completamente la serología presentó cambios de grupo clínico, independientemente del tratamiento.

Efectos adversos del tratamiento con benznidazol. Sólo el 13% de los pacientes tratados debieron suspender el tratamiento con benznidazol por reacciones adversas (37 de 283 pacientes), en su mayoría lesiones dérmicas que respondieron al tratamiento antihistamínico y que en casos aislados requirieron tratamiento con corticoides (30 pacientes respondieron a antihistamínicos y 3 requirieron corticoides; los 4 pacientes restantes que suspendieron el tratamiento presentaron trastornos gastrointestinales).

En un trabajo conjunto con el Instituto Nacional de Chagas entre los años 1995 y 1997¹⁰ sobre 260 pacientes,

evaluamos los efectos adversos del benznidazol desde el punto de vista clínico y de laboratorio. Con respecto al aspecto clínico, los resultados no difirieron de los hallazgos de los otros estudios (reacciones dérmicas en su gran mayoría) y el 17% debieron suspender el tratamiento. Respecto al laboratorio, realizado antes de comenzar el tratamiento, a los 15 días de iniciado y al finalizar el mismo: el 7,6 % mostró elevación en las concentraciones plasmáticas de transaminasas hepáticas y sólo a 2 pacientes justificó suspender la prueba (0,8%); no detectamos ninguna alteración hematológica como leucopenia y/o plaquetopenia.

Discusión

Los resultados hasta aquí expuestos muestran que el tratamiento antiparasitario con benznidazol, para pacientes chagásicos en etapa indeterminada o crónica, disminuye el riesgo de la progresión de la enfermedad hacia grados de cardiopatía más avanzados. Estos resultados confirmaron los hallazgos publicados en 1994, en los que se mostró que los pacientes tratados tenían menos cambios electrocardiográficos, menos cambios de grupo clínico y mayores porcentajes de negativización serológica que los pacientes no tratados.

En conclusión, el tratamiento antiparasitario con benznidazol reduce el riesgo de progresión de la cardiopatía y negativiza las pruebas serológicas en un buen porcentaje de los pacientes con enfermedad de Chagas en su etapa indeterminada y crónica.

Lamentablemente la droga utilizada (y la única que se encuentra en el mercado) fue desarrollada en 1970 y nunca más mejorada, tampoco se aportaron nuevas drogas para el tratamiento que fueran efectivas.

Durante estos 35 años se han acumulado suficientes evidencias: *etiopatogénicas* (la presencia del parásito en el tejido cardíaco de los pacientes portadores de Chagas Crónico)¹¹, *experimentales* (que demuestran la reversibilidad de la cardiopatía en ratones tratados con antiparasitarios¹², *clínicas* (el tratamiento etiológico previene la progresión de la cardiopatía¹³⁻¹⁵, *normativas* (Ministerio de Salud de la Pcia .de Buenos Aires y OMS¹⁶, que avalan el tratamiento etiológico de la Enfermedad de Chagas.

Bibliografía

1. Rosenbaum M, Vallaza M, Ferrari I. Cardiopatía chagásica. En: Bertolasi. *Cardiología 2000*. Buenos Aires: Ed. Panamericana 2000:3187-247.
2. *Statistical abstract of the United States 1992*. Washington DC: Bureau of the Census, 1992:41

3. World Health Organization . Control of Chagas disease. Report of a WHO Expert Committee. WHO. *Tech Rep Ser* 2002;905:1-109.
4. Tibbetts RS, McCormick TS, Rowland EC, Miller SD, Engman DM. Cardiac antigen-specific autoantibody production is associated with cardiomyopathy in Trypanosoma cruzi-infected mice. *J Immunol* 1994;152(3):1493-9.
5. Sanchez JA, Milei J, Yu Zx, Storino R, Wenthold R Jr, Ferrans VJ. Immunohistochemical localization of laminin in the hearts of patients with chronic chagasic cardiomyopathy: relationship to thickening of basement membranes. *Am. Heart J* 1993;126:1392-401
6. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas disease. *Am Heart J* 1990;120:233-6.
7. Jones EM, Colley DG, Tostes S, Lopes ER, Vnencak-Jones CL, McCurley TL. Amplification of a T. cruzi DNA sequence of inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg* 1993;48:348-57.
8. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazol: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994;127:151-62.
9. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Long-term cardiac outcomes of treating a chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment. *Ann Int. Med* 2006;144:724-34.
10. Sosa Estani S, Armenti HA, Araujo G, Viotti R, Lococo B, Ruiz Vera B, Vigliano C, De Rissio A, Segura E. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol y acido tioctico. *Medicina* 2004;64:1-6
11. Viotti R, Vigliano C. Etiological treatment of chronic Chagas disease: neglected 'evidence' by evidence-based medicine. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(4):717-26.
12. Andrade SG, Stocker-Guerret S, Pimentel AS, AGRimaud JA. Reversibility of cardiac fibrosis in mice chronically infected with T. Cruzy, under specific chemotherapy. *Mem Inst. Oswaldo Cruz* 1991;86:187-200.
13. Gallerano RR, Sosa RR. Intervencional study in the natural evolution of Chagas Disease. Evaluation of specific antiparasitic treatment. Retrospective-prospective study of antiparasitic therapy. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba* 2000;57:35-162.
14. de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. Randomized trial of efficacy of benznidazole in treatment of early T. Cruz infection. *Lancet* 1996;348:1407-13.
15. de Carvalho B, Sousa EE, Vila JH, da Silva JP, Caiado MR, Araujo SR, et al. Heart transplantation in Chagas Disease, 10 years after initial experience. *Circulation* 1997;96:2744-5.
16. WHO. Technical Report Series nº 905. Control of Chagas disease, Etiological treatment. 2002. Geneva, Switzerland.