
**EFICACIA Y TOLERANCIA DE LA QUIMIOTERAPIA
CON BENZNIDAZOL EN NIÑOS INFECTADOS POR
TRYPANOSOMA CRUZI, EN FASE INDETERMINADA
DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS, 48 MESES DE
SEGUIMIENTO**

Sosa Estani S, Segura EL, Velazquez E, Ruiz AM, Porcel BM, Yampotis C, Albornoz P, Medina L, Yelamo M.¹

Introducción

La enfermedad de Chagas que en Argentina se estima hay 2.300.000 infectados (Esquivel ML, Segura EL, 1994), puede cursar con una fase aguda, hasta los 6 meses de adquirida la infección, una fase indeterminada sin sintomatología y una crónica en la cual aproximadamente el 30% de los infectados presentan alguna evidencia clínica (Rosembaum MB y Cerisola JA, 1961) luego de aproximadamente 15 años. En Argentina, hasta el presente el tratamiento con nifurtimox o benznidazol son indicados en la fase aguda y en los niños infectados hasta los 3 años de edad (Lugones H, 1978; Ministerio de Salud, 1983; Moya PR et al, 1985). Desde 1992 el Programa de Control de Chagas en Argentina implementa sus acciones a través de la estrategia de participación comunitaria (Segura EL et al, 1994), lo que le permitió alcanzar en 1996 la instalación de la vigilancia en el área de mayor transmisión y continuar hasta cubrir toda el área endémica (Chuit R y Segura EL, 1996). Esta misma metodología permite estudiar serológicamente a los niños residentes en el área endémica para diagnosticar infección por *T. cruzi* y posteriormente ingresarlo al sistema de atención médica. Este trabajo ensayó un esquema terapéutico y su estrategia de aplicación en áreas rurales.

Objetivo

Evaluar la eficacia y tolerancia del tratamiento específico, en niños entre 6 y 12 años de edad, con infección por *T. cruzi* en fase indeterminada tratados con benznidazol.

¹ Cedic/Anlis "Dr. Carlos G. Malbrán", INP "Dr. Mario Fatala Chaben", Ministerio de Salud de Salta.

Metodología

Fue diseñado un ensayo clínico (Sosa Estani et al, 1997; Sosa Estani S et al, 1997), aleatorio a doble ciego para evaluar la eficacia y tolerancia del tratamiento con benznidazol a una dosis de 5 mg/kg/día durante 60 días, o placebo y evaluados con un seguimiento durante 48 meses. El área de estudio comprende 14 localidades ubicadas en los Municipios de Gral Mosconi, Embracación y Pichanal, en el noroeste de Argentina, al norte de la Provincia de Salta. El 70% de los niños vivían en el área rural. Esta área se encuentra bajo vigilancia entomológica desde 1982. Los niños fueron pareados por edad en cada localidad para recibir benznidazol (NTb) o placebo (NTp). El tratamiento fue ambulatorio y los comprimidos fueron administrados por padres, maestros, o enfermeros de puestos sanitarios. Se realizaron controles médicos continuos con estudios de laboratorio clínico (hemograma completo, hepatograma, creatinina, orina completa) y electrocardiograma (ECG) para evaluar la tolerancia a través de la aparición de efectos adversos. Esto se consideraron severos si estos estaban presentes y obligaban a la suspensión; internación y tratamientos especiales, moderados si estos estaban presentes y obligaban a la interrupción sin internación, y leves si estos están presentes pero permitieron completar el tratamiento. Para evaluar la efectividad se realizaron estudios serológicos antes de tratamiento (línea de base), y a los 3; 6; 12; 18; 24 y 48 meses después del tratamiento. Estos incluían Ensayo inmunoenzimático (ELISA), hemoaglutinación indirecta (HAI) e inmunofluorescencia indirecta (IFI). Se implementó una nueva ELISA (ELISA F29) usando una molécula recombinante definida como antígeno, obtenida de proteína flagelar de *T. cruzi* (Porcel BM et al, 1996; Ruiz AM et al, 1997). El clon que codifica la proteína total fue subclonado en el vector de expresión pMAL-p2 y expresada en *Escherichia coli* (Porcel BM et al, 1996). Al final del seguimiento se realizó xenodiagnóstico usando 2 cajas con 10 *Triatoma infestans* en estadio III o IV.

Resultados

106 niños completaron el tratamiento bajo protocolo, 55 NTb y 51 NTp. La evaluación entomológica de las viviendas de los niños bajo ensayo mostró un 0% de infestación por *T. infestans*.

Hubo una buena tolerancia al tratamiento. En menos del 30% se registró algún efecto adverso que incluyeron cólico intestinal, exantema morbiliforme, cefalea, anorexia, vómito, náuseas, diarrea, mareo, parestesia o temblor. Durante el tratamiento solamente cólico intestinal y exantema morbiliforme fueron más frecuentes en los NTb que en los NTp ($p < 0.05$), con una media de días de aparición de 11.3 \pm 9.6 y 19.5 \pm 16.7 respectivamente. Ningún niño presentó efectos adversos severos y 10%(6/55)

tuvieron efectos adversos moderados. Todos los efectos adversos observados desaparecieron al disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento. Los NTb y NTp no mostraron diferencias significativas en los exámenes de laboratorio clínico.

En el estudio de base, los exámenes de electrocardiogramas (ECGs) mostraron algunas anomalías (hemibloqueo anterior izquierdo o bloqueo de rama derecha tipo II), en 5% en NTb y 4.8% en NTp ($p > 0.05$). Después de 48 meses de seguimiento algunos cambios en los ECGs (latidos ectópicos) fueron detectados en 2.5% de NTb y el 2.4% de los NTp ($p > 0.05$). Al final del seguimiento no fue detectado ningún trastorno de la conducción.

Solamente los niños que completaron más de 30 días de tratamiento fueron considerados en el análisis de eficacia del tratamiento, 101/106 (95.2%). Usando serología convencional, en los NTb se observó un decrecimiento significativo de las medias del \log_2 de los títulos en la HAI y la IFI; y la densidad óptica en la ELISA, mientras no se observaron cambios significativos en los NTp. Después de 48 meses se observó seroconversión (seropositivo a seronegativo) en 11.3%(5/44) de los NTb y en 4.5% de los PTP (Test de Mc Nemar, $p < 0.05$). El porcentaje de niños seronegativos por ELISA F29, disminuyó de 35.7% a 62.1%, 6 y 48 meses después del tratamiento respectivamente. Al final del seguimiento 38% de los NTb y 100% de los NTp permanecieron seropositivos usando ELISA F29 ($p < 0.001$). Los xenodiagnósticos realizados al final del seguimiento fueron positivos en 51.2% de los PTP y en 4.7% de los NTb ($p < 0.001$).

Discusión

Estos resultados muestran la eficacia del tratamiento específico con benznidazol contra el *T. cruzi* en niños menores de 13 años de edad con infección en fase indeterminada de la enfermedad de Chagas, quienes habrían adquirido la infección al menos 6 años antes del inicio del tratamiento. En los últimos años reportes de ensayos clínicos han mostrado diferentes resultados demostrando la eficacia y tolerancia al tratamiento en pacientes adultos con infección crónica por *T. cruzi* (Ferreira O, 1990; Galvão LMC et al, 1993; Viotti R et al, 1994), usando diferentes diseños y test para evaluar los resultados.

Efectos adversos severos fueron reportados en pacientes tratados con benznidazol (Fragatta Filho A et al, 1994), contrastando con nuestros resultados y el de otros autores donde el tratamiento fue bien tolerado y no se observaron efectos adversos severos (de Andrade ALS et al, 1996; Blanco S et al, 1997).

Otros estudios han reportado tasa de cura en adultos jóvenes y niños entre el 6% y el 20% con cambios en los títulos de anticuerpos a través de serología convencional (Ferreira O, 1990; Viotti R et al, 1994; de Andrade

ALS et al, 1996; Blanco S et al, 1997) en concordancia con los resultados observados en nuestro ensayo en un seguimiento de 48 meses.

La desaparición de anticuerpos reactivos con F29 después de 6 meses de tratamiento puede ser un marcador temprano de cura en niños tratados al ser comparado con la serología convencional. Otros autores encontraron resultados similares usando antígenos no usados en serología convencional (Galvão LMC et al, 1993; Gazzinelli RT et al, 1993; de Andrade ALS et al, 1996). Este es el primer estudio que usó una molécula recombinante como antígeno (Porcel BM et al, 1996, Ruiz AM et al, 1997) en una ELISA para evaluar la efectividad del tratamiento contra *T. cruzi*.

La positividad del xenodiagnóstico, significativamente menor en los NTb al ser comparados con los NTp, es atribuido al efecto del tratamiento, tal como fue observado por otros autores en pacientes adultos (Cerisola JA, 1977; Gallerano R et al, 1985; Viotti R et al, 1994). Como hipótesis la baja frecuencia de xenodiagnósticos positivos podría indicar una baja parasitemia y por lo tanto una baja carga parasitaria. Este fenómeno podría ser responsable en la prevención de la evolución hacia la enfermedad crónica. Esta hipótesis está soportada en la literatura donde ensayos clínicos demostraron que la quimioterapia con benznidazol en la etapa crónica de la infección reduce la generación de lesiones viscerales y produce un descenso de los títulos de anticuerpos después de 8 años de tratados (Viotti R et al, 1994).

En este ensayo el seguimiento fue de 48 meses y los pacientes fueron niños, por lo tanto las anomalías en los ECGs fueron infrecuentes y no se observaron diferencias entre los NTb y NTp.

En nuestro estudio demostramos que niños infectados por *T. cruzi*, residentes de áreas rurales pueden ser tratados con éxito de forma ambulatoria, obteniendo así la cura de la infección en las primeras décadas de la vida (Cichero JA 1969; de Andrade ALS et al, 1996; Cançado JR, 1997; Blanco S et al, 1997) y contribuyendo a la interrupción de la transmisión en áreas bajo vigilancia.

Conclusiones

Nuestro trabajo demostró que el tratamiento en el esquema propuesto:

Es efectivo en más del 60% de los casos tratados.

Es bien tolerado, y posible de ser implementado ambulatoriamente en niños residentes en áreas rurales. Aunque siempre los pacientes deben residir en viviendas bajo vigilancia entomológica y tener acceso al sistema de salud local para la supervisión médica.

Es posible evaluar la efectividad con un marcador precoz, usando una molécula recombinante definida (F29), implementada a través de un rápido y simple procedimiento serológico (ELISA).

Ofrece una buena oportunidad de tratar y obtener cura en las primeras décadas de la vida, reduciendo el riesgo del desarrollo de las lesiones viscerales de la fase crónica.

Este trabajo recibió apoyo financiero del Training and Research on Tropical Disease (TDR) UPND/WB/WHO/TDR, National Public Health Ministry and SAREC (The Swedish Agency for Research Cooperation With Developing Countries).

Bibliografía

1. Blanco S, Spillman C, Zarate J, Flores I, Medina J, Sosa Estani S. Tratamiento y seguimiento de 147 niños de 1 a 14 años, infectados por *T. cruzi*, en el área rural del departamento Pellegrini, en vigilancia entomológica. Santiago del Estero, Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*, 57 Supl III:43-44, 1997.
2. Cançado JR. Terapéutica específica. Pinto Dias JC, Rodrigues Coura J. (Ed.) *Clinica e terapeutica da doença de Chagas*. Rio de Janeiro, Brazil: Editora FIOCRUZ, 323-351, 1997.
3. Cerisola JA. Chemotherapy of Chagas' infection in man. *Scientific Publication, PAHO*, N° 347, 1977.
4. Chuit R, Segura EL. Control de la transmisión en la República Argentina. *Bol A N de Medicina*, 74:147-158, 1996.
5. Cichero JA, Segura E, Quatrochi JC. Evolución clínico parasitológica y tolerancia a la droga de 33 niños con infección chagásica crónica tratados con Bay 2502. *Bol Chil Parasitol*, 24:59-62, 1969.
6. Andrade ALS, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida y Siva S, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, de Andrade SS, de Andrade JG, Martelli CMT. Randomized trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *The Lancet*, 348:1407-1413, 1996.
7. Esquivel ML, Segura EL. Estimación del número de infectados chagásicos en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 54:91-92, 1994.
8. Ferreira HO. Tratamiento da forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox e benznidazol. *Rev Soc Bras Med Trop*, 23:209, 1990.
9. Gallerano R, Sosa R, Meirovich C, Monrull H. Tratamiento de pacientes chagásicos con xenodiagnóstico positivo. Efectos de nifurtimox, benznidazol y allopurinol. *Rev Fed Arg Cardiol*, 14:119, 1985.
10. Galvão LMC, Nunes RMB, Cançado JR, Krettli. Lytic antibody as a means of assessing cure after treatment of Chagas disease: a 10 years follow-up study. *Trans R Soc trop Med Hyg* 87:220-223, 1993.
11. Gazzinelli RT, Galvao LM, Krautz G, Lima PC, Cançado JR, Scharfstein J, Krettli AU. Use of *Trypanosoma cruzi* purified glycoprotein (GP57/51) or trypomastigote-shed antigens to assess cure for human Chagas' disease. *Am J Trp Med Hyg*, 49:625-635, 1993.
12. Lugones H. Actualización terapéutica. Tratamiento de la Enfermedad de Chagas Aguda en niños. *Pediatría*, 2:103-105, 1978.
13. Ministerio de Salud y Acción Social, 1983. Normas para la Atención del Paciente Chagásico.
14. Moya PR, Paolasso RD, Blanco S, Lapasset M, Sanmartino C, Baso B, Moretti E, Cura D. Tratamiento de la Enfermedad de Chagas con Nifurtimox durante los primeros meses de vida. *Medicina (Buenos Aires)* 45:553-558, 1985.

15. Porcel B, Bontempi E, Heriksson, Rydaker M, Aslund L, Segura EL, Petterson U, Ruiz AM. *Trypanosoma rangeli* and *Trypanosoma cruzi*: Molecular Characterization of Genes Encoding Putative Calcium-Binding Proteins, Highly Conserved in Trypanosomatids. *Exp Parasitol* 84:387-399, 1996.
16. Rosembaum MB, Cerisola JA. Epidemiología de la Enfermedad de Chagas en la República Argentina. *O Hospital* 60:75-124. 1961.
17. Ruiz AM, Velazquez E, Sosa Estani S, Porcel B, Segura EL. Desarrollo de un ensayo inmunoenzimático para la evaluación del tratamiento de la Enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires)*, 57 Supl III:44-45, 1997.
18. Segura EL, Esquivel ML, Salomón OD, Gómez A, Sosa Estani S, Luna C, Tulian L, Hurvitz A, Blanco S, Andres A, Zárate J, Chuit R. Participación comunitaria en el Programa Nacional de Control de la transmisión de la Enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires)*, 54: 610-611, 1994.
19. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in indeterminate phase of chagas disease. *Am J Trop Med Hyg*. Aceptado para su publicación 1997.
20. Sosa Estani S, Segura EL, VelazquezE, Ruiz AM, Porcel BM, Yampotis C, Alborno P, Medina L, Yelamo M. Eficacia de la quimioterapia con benznidazol en niños infectados por *Trypanosoma cruzi*, en fase indeterminada de la enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires)* 57 (Supl. III):13, 1997.
21. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura EL. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: Clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J*, 127:151-162, 1994.