
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS CRÓNICA EN ARGENTINA

Julio O. Lazzari y Héctor Freilij

Para el tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica se han utilizado en las últimas tres décadas el nifurtimox y el benznidazol y más recientemente y en menor medida, el allopurinol.

Nifurtimox

Esta droga comenzó a ensayarse en Argentina en 1965 para el tratamiento de la forma aguda y posteriormente para la forma crónica de la enfermedad.

La exploración inicial acerca de distintas dosis y formas de administración determinó que se utilizaran 15 mg/kg/día en pacientes de 5 a 14 años durante 120 días. En pacientes adultos la dosis invariablemente fue de 8 a 10 mg/kg/día por períodos que oscilaron entre 30 y 120 días.

Con esta forma de administración, el nifurtimox produjo negativización del xenodiagnóstico entre el 88 y el 100% de los casos que completaron el tratamiento y el seguimiento, que varió entre 8 y 123 meses.

Ya en 1968, los investigadores que habían ensayado el nifurtimox coincidieron en que a diferencia de lo que ocurría en la etapa aguda, en el paciente crónico rara vez se negativizaba la serología. Se observó que esta respuesta era tan frecuente, que algunos estudios no incluyeron la serología entre los controles efectuados a los pacientes tratados. Entre los investigadores que estudiaron el efecto del nifurtimox sobre las reacciones serológicas, sólo un grupo de ellos encontró negativización variable entre 28 y 38% de los casos.

Desde el comienzo de su aplicación clínica se observó que el nifurtimox producía efectos indeseables que en ocasiones impedían continuar con el tratamiento. En los distintos estudios, los pacientes que debieron abandonar el tratamiento llegó hasta el 18%. Por otra parte, entre los que continuaron la medicación, entre el 31 y el 97% presentó alguna molestia que sin embargo, permitió continuar con la administración de la droga.

Benznidazol

Hacia 1974 comenzaron en Argentina los ensayos con benznidazol. En 1978 se publicaron los primeros resultados en los que se habían utilizado dosis entre 4 y 10/mg/kg por periodos de entre 30 y 60 días. A partir de 1983, se utilizó invariablemente la dosis diaria de 5 mg/kg por periodos que oscilaron también entre 30 y 60 días.

Estas distintas formas de administración lograron la negativización del xenodiagnóstico en el 75 al 95% de los casos que completaron el tratamiento y el seguimiento, que duró entre 18 y 87 meses.

En un estudio reciente en niños de 6 a 12 años de edad, el tratamiento con benznidazol produjo una disminución significativa de los títulos de anticuerpos en los pacientes que recibieron la droga. Esta disminución en cambio, no se observó en los pacientes que recibieron placebo.

Esta droga también produce efectos secundarios que en ocasiones comprometen la continuidad del tratamiento. Así, los distintos estudios mostraron que hasta el 33% de los casos debió abandonar la medicación debido a manifestaciones de intolerancia. Entre los pacientes que completaron el tratamiento, entre el 12 y el 88% tuvo alguno de los efectos colaterales del benznidazol que son ampliamente reconocidos por todos los que lo han utilizado.

Allopurinol

Basados en conceptos teóricos y en resultados de estudios experimentales, un grupo de investigadores de Argentina evaluó el efecto del allopurinol en el tratamiento de la forma crónica de la enfermedad de Chagas. Para ello exploró dosis diarias de 300, 600 y 900 mg, no encontrando diferencias significativas en los efectos producidos por las dos últimas cantidades.

Los autores que utilizaron el allopurinol hallaron negativización serológica en el 32 al 36% de los casos según la reacción analizada. Además comprobaron negativización del xenodiagnóstico en el 92% de los casos. Estos resultados fueron marcadamente diferentes de los observados en los controles, que no recibieron tratamiento.

El allopurinol en las dosis utilizadas produjo una variedad de efectos adversos, los que sin embargo se observaron en una proporción inferior al 15% de los tratados. En ningún caso esos efectos indeseables de la droga determinó la suspensión del tratamiento.

La excelente tolerancia y el alto grado de efectividad del allopurinol determinó que se lo considerara como una alternativa promisoriosa para el

tratamiento de la enfermedad de Chagas. Sin embargo, en un estudio transnacional multicéntrico, estas expectativas no pudieron ser confirmadas.

Criterios de evaluación del tratamiento

Los resultados del tratamiento de la enfermedad de Chagas se evalúan por los cambios en la serología, en la parasitemia y en la evolución clínica.

Considerando las características evolutivas de la enfermedad de Chagas, los cambios serológicos y los efectos sobre la parasitemia se pueden estudiar al cabo de periodos variables que generalmente se miden en meses. Las alteraciones clínicas en cambio, requieren del control durante varios años. Esta circunstancia ha desalentado a la mayoría de los investigadores para encarar esta clase de seguimiento.

Por esta razón, casi todos los estudios han centrado su atención en las modificaciones serológicas y parasitológicas, quedando postergado el seguimiento clínico a largo plazo de los pacientes tratados. Así, se ha considerado hasta ahora que los pacientes que negativizan la serología y la parasitemia pueden considerarse curados aún cuando no exista una correlación clínica que lo confirme.

La falta de información suficiente sobre la influencia del tratamiento sobre la evolución clínica de la enfermedad acentúa la importancia de las observaciones realizadas por Viotti y col publicadas en 1994 sobre la evolución clínica de pacientes tratados en la etapa crónica de la enfermedad.

Influencia del tratamiento sobre la evolución clínica en la etapa crónica de la enfermedad

Viotti y col trataron a 110 pacientes de una edad media de 48 años con 5 mg/kg/día de benznidazol durante 30 días, los controlaron a lo largo de un período medio de 8 años y compararon sus hallazgos con los de otros pacientes que no recibieron tratamiento y que sirvieron de control.

Así observaron que la serología se negativizó completamente en el 19% de los tratados mientras que esta negativización ocurrió solamente en el 6% de los controles ($p < 0.05$). La cuantificación de la serología mostró una prevalencia significativa de títulos altos en los no tratados ($p < 0.02$) y de títulos bajos en los que recibieron tratamiento con benznidazol ($p < 0.05$).

El examen clínico de los pacientes mostró que mientras el 23% de los controles tuvo cambios electrocardiográficos desfavorables, esas alteraciones se comprobaron solamente en el 5% de los tratados ($p < 0.001$).

La correlación con la serología señaló que aquellos pacientes con la serología negativa, independientemente del tratamiento, no desarrollaron alteraciones del electrocardiograma. En cambio entre los que mantuvieron

toda su serología positiva se observó una prevalencia de esas alteraciones en el 29% de los controles y solamente en el 2% de los tratados con benznidazol.

El análisis cuantitativo de la serología también mostró que los pacientes con títulos bajos tenían mayor prevalencia de alteraciones electrocardiográficas entre los controles (28%) que entre los que recibieron tratamiento (5%, $p < 0.05$).

Estos resultados indicarían que el tratamiento ejerce un efecto protector en la etapa crónica de la enfermedad de Chagas aún en pacientes que ya presentan manifestaciones de lesión orgánica.

Prevención de los efectos secundarios de las drogas tripanosomicidas

Uno de los factores que ha tenido influencia decisiva en la limitación de las indicaciones del tratamiento parasiticida en la enfermedad de Chagas crónica fue la elevada prevalencia de efectos secundarios.

Con la intención de evaluar la prevención de esos efectos producidos por el benznidazol, Carpintero utilizó en 1983 la administración simultánea de 20 mg/día de ácido tióctico y la comparó con un placebo.

De esa manera comprobó que el ácido tióctico no tiene influencia en el efecto parasiticida del benznidazol y que determina una tolerancia a esta droga libre de efectos secundarios en el 92% de los casos frente a sólo el 56% de los que recibieron benznidazol más un placebo ($p < 0.005$). Mientras en el grupo placebo dos pacientes debieron abandonar el tratamiento por los efectos indeseables del benznidazol, ninguno de los que recibió además ácido tióctico debió dejar el estudio.

En experiencias clínicas no controladas, también se ha observado el mismo efecto del ácido tióctico sobre los efectos secundarios producidos por la administración de nifurtimox.

Normas de tratamiento

El Ministerio de Salud de Argentina produjo en 1983 normas de tratamiento. Esas normas estipulaban sencillamente que los pacientes con enfermedad de Chagas aguda debían ser tratados y los pacientes con enfermedad de Chagas crónica no debían recibir tratamiento.

En el corriente año de 1998, el mismo Ministerio de Salud considera adoptar nuevas normas al respecto. Estas nuevas normas contemplan dos definiciones. Una de ellas es la de "fase indeterminada" equivalente a la de "infectado chagásico" frente a la de "fase crónica" que se refiere al "enfermo chagásico (crónico con manifestación orgánica)".

Sobre la base de esas definiciones, se exponen las siguientes indicaciones de tratamiento: forma aguda, exacerbaciones en

inmunocomprometidos, forma indeterminada en niños y adolescentes, forma indeterminada en adultos y cardíaca incipiente asintomática, y transplante de órganos.

Estas orientaciones terapéuticas contemplan el uso de nifurtimox o benznidazol. El nifurtimox se recomienda en dosis de 10 mg/kg/día x 60 días hasta la segunda infancia, y en dosis de 8 mg/kg/día x 60 días en adolescentes y adultos.

Por otra parte, el benznidazol es indicado en dosis de 5 mg/kg/día x 30 días o durante 60 días en caso de no negativización de la parasitemia. En los lactantes se sugiere la dosis diaria de 7 a 10 mg/kg x 30 días. Finalmente, en la fase indeterminada aconseja 5 mg/kg/día x 60 días. Enuncia además como criterio de curación la negativización serológica y parasitológica.

Disponibilidad de las drogas

En Argentina se dispone de ambas drogas para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

El nifurtimox (Lampit de Bayer) es provisto gratuitamente en comprimidos de 120 mg por Bayer a instituciones y médicos que se lo soliciten.

El benznidazol (Radanil de Roche) en comprimidos de 100 mg está disponible para su compra por el público general en todo el país aunque en forma restringida.

Referencias

1. Barclay CA, Cerisola JA, Lugones H, Ledesma O, Silva JL, Mouzo G. Aspectos farmacológicos y resultados terapéuticos del benznidazol en el tratamiento de la infección chagásica. *Prensa Med Arg*, 65:239-244, 1978.
2. Bocca Tourres CL. La enfermedad de Chagas en el período agudo y su tratamiento con el Bay 2502. *Bol Chil Parasitol*, 24: 24-32, 1969.
3. Carpintero DJ. Uso del ácido tióctico para la prevención de los efectos secundarios provocados por el benznidazol en pacientes con infección de Chagas crónica. *Medicina (Buenos Aires)*; 43:285-290, 1983.
4. Cerisola JA, Lugones H, Rabinovich LB. *Tratamiento de la enfermedad de Chagas*. Premio F. Antonio Rizzuto. Buenos Aires. 1972.
5. Cerisola JA, da Silva NN, Prata A, Schenone H, Rohwedder R. Evaluación mediante xenodiagnóstico de la efectividad del nifurtimox en la infección chagásica crónica humana. *Bol Chil Parasitol*, 32:51-62, 1977.
6. 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.
7. Gallerano RH, Marr JJ, Sosa RR. Therapeutic efficacy of allopurinol in patients with chronic Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*, 43: 159-166, 1990.

8. Gallerano RH, Sosa RR, Meirovich CI, Montrull H. Tratamiento de pacientes chagásicos con xenodiagnóstico positivo. Efectos del nifurtimóx, benznidazol y allopurinol. *Rev Fed Arg Cardiol*, 14:119-123, 1985.
9. Gallerano R, Sosa R, Meirovich C, Montrull I. Efecto antiparasitario del allopurinol en la enfermedad de Chagas crónica. *Medicina* (Buenos Aires) 45:697, 1985.
10. Laplumé H, Barousse AP, Cabrera H. Efectos indeseables de nifurtimox y benznidazol. *Medicina* 42:223, 1982.
11. Meirovich CI, Montrull HL, Gallerano RH, Sosa RR. Alopurinol en el tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica. *Arg Bras Cardiol* 45:217-233, 1985.
12. Moreno SNJ, Docampo R, Stoppani OM. Sobre efectos indeseables del benznidazol y el nifurtimox. *Medicina* (Buenos Aires);43:291-295, 1983.
13. Mouzo G, Bertocchi G, Lapuente A, Posse RA. Evaluación de la tolerancia clínica del benznidazol en la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Arg Cardiol*, 48:340, 1980.
14. *Normas para atención médica del infectado chagásico*. Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente. Argentina. 1983.
15. Perez Lloret A, Roldán EJA. Acido tióctico en la prevención de efectos tóxicos del benznidazol. *Medicina* (Buenos Aires) 44:108, 1984.
16. Roldán EJA. Fundamentos y aplicaciones de las propiedades antioxidativas del ácido tióctico. *Medicina* (Buenos Aires)48:525-529, 1988.
17. Sosa Estani S, Segura EL, Porcel BM, Ruíz AM, Velázquez E, Yampotis C. Chemotherapy with benznidazole in children in undetermined phase of Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg* (enviado para su publicación) 1997.
18. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. 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.