

Tratamiento de la enfermedad de Chagas

Dra. María E. Franca* / Dr. Roberto Salvatella**

Se analizan los resultados obtenidos en 117 personas chagásicas, tratadas en la etapa aguda y crónica.

Se uso Nifurtimox con dosis diaria inicial calculada según peso y edad, mantenida 10-12 días, disminuyéndose posteriormente. Se totalizaron 90 días de tratamiento en los casos agudos, y entre 100 y 120 días en los crónicos.

Compleataron la medicación 12 casos agudos, fueron bien controlados 8; curaron parasitológica y serológicamente todos.

De 79 pacientes crónicos, se vio que: en 48 con xenodiagnóstico positivo, se controlaron 27, curaron parasitológicamente todos y serológicamente uno. En 31 con xenodiagnóstico negativo, curó serológicamente y mejoró clínicamente uno.

Los efectos secundarios no controlados con medicación sintomática fueron: síndrome febril con cefaleas y disnea, trastornos digestivos, impotencia y angustia.

Se controlaron con medicación sintomática y vitaminas E y B: anorexia, excitabilidad, náuseas, alergia, fotosensibilidad y sensaciones parestésicas en miembros inferiores.

Se comprueba que, con estricto control médico, el medicamento es efectivo en la etapa aguda, siendo incierto su efecto en la crónica.

La enfermedad de Chagas es una endemia americana ampliamente extendida, producto del subdesarrollo de la región. Su tratamiento no concita el interés de la gran industria del medicamento para desarrollar una investigación sistemática al respecto (1).

Hasta el año 1952 no se registraron avances de interés en el tratamiento específico de la enfermedad de Chagas. En ese año, Packchanian investigó *in vivo* el efecto de 5 nitrofurános sobre el *T. cruzi* (2). De estas investigaciones iniciales surge al tiempo el derivado nitrofuránico Nifurtimox [3-metil-4 (5'-nitrofururylideno-amino)-tetrahydro-4H-1,4-thiazino-1,1-dióxido].

De más reciente aparición es el benznidazol, derivado imidazólico (3).

Ambos fármacos poseen amplias limitaciones que los alejan del ideal quimioterápico antichagásico definido por la O.M.S. (4) según los siguientes parámetros: efectividad en casos agudos y crónicos de todas las áreas endémicas; administración oral y/o parenteral con pocas dosis; carencia de serios efectos secundarios; carencia de teratogenicidad; hospitalización innecesaria durante la administración; no desarrollo de resistencia en el parásito.

Se han descripto reacciones adversas con el uso de nifurtimox y el benznidazol, a saber: alteraciones gastrointestinales, fenómenos de hipersensibilidad, neuritis periféricas. Se atribuyen al benznidazol hipertonmia y leucopenias graves (5).

Los aspectos farmacológicos y terapéuticos a destacar son los siguientes:

a) utilidad máxima en el tratamiento definitivo de la etapa aguda adquirida mediante vector, transfusión o congénita (6);

* Prof. Agregada de Cátedra y Dpto. de Parasitología. Fac. de Medicina - Universidad de la República.

** Médico Jefe del Programa de Chagas, Div. Epid., M.S.P. Ayte. de Investigación, Cát. y Dpto. de Parasitología. Fac. de Medicina - Universidad de la República.

PALABRAS CLAVE:

Trypanosomiasis - terapia - Uruguay

- b) utilidad relativa en el tratamiento de la etapa crónica asintomática reciente. Los casos deben ser rigurosamente seleccionados, asegurando la tipificación de formas realmente asintomáticas o indeterminada (5);
- c) contraindicación formal de tratamiento masivo en la etapa crónica, en la que los riesgos superan los probables beneficios (7);
- d) existencia de cepas de *T. cruzi* resistentes a ambos fármacos (5) y pocas electivamente a uno solo de ellos;
- e) necesidad de valoración del criterio de cura a través de la negativización serológica y parasitológica (8).

En lo referente a los criterios de cura serológica, Krettli y col. (9) han desarrollado técnicas serológicas especiales, útiles en este tipo de valoración. El test de lisis mediada por complemento registra la presencia de anticuerpos activos en el control de tripanastigotes. Los anticuerpos dosificados mediante serología convencional, tienen diferente valor biológico y no están relacionados con mecanismos antagonistas del ciclo parasitario, por lo que no constituyen un indicador de actividad del proceso.

Respecto al concepto de curación parasitológica, son conocidas las grandes limitaciones de sus diferentes métodos, como xenodiagnóstico y hemocultivo.

En cuanto a los mecanismos de acción antiparasitaria, se considera que ambos actúan en el protoplasma celular del parásito. El nifurtimox a nivel de mitocondrias y microsoma generando radicales libres de acción tripanomicida. El benznidazol se presume que inhibía la síntesis proteica y del RNA (10).

MATERIAL Y METODOS

Desde 1969 usamos nifurtimox en el tratamiento de nuestros pacientes. Previamente al uso humano, estudiamos su efecto tripanosomicida y determinamos los efectos secundarios observados en animales de experimentación (11).

Se analiza una población de 117 pacientes, portadores de enfermedad de Chagas. 17 de ellos, se trataron durante la etapa aguda, 100 en la etapa crónica.

En el diagnóstico se tuvieron en cuenta la clínica o el antecedente epidemiológico; confirmándose todos los casos por el laboratorio.

La confirmación parasitológica se obtuvo por el examen en fresco y por xenodiagnóstico.

El diagnóstico serológico, se basó en la positividad de dos reacciones, para lo que se usó: reacción de fijación del complemento (cualitativa) y reacción de hemaglutinación indirecta (cuantitativa).

En la indicación terapéutica y posterior control de la medicación se tuvo en cuenta: la etapa de la enfermedad; meta propuesta y criterio de seguimiento y medicación usada (específica e inespecífica).

Esquema Terapéutico

- a) en todos los casos, la dosis diaria se calculó según el peso y la edad de los pacientes, y se repartió en tomas iguales cada 8 horas. En los niños menores de 3 años, se inició con 14 mg/k/día. Esta dosis fue disminuyendo según la edad hasta 9 mg/k/día en el adulto. A los 10-12 días, si no había intolerancia antes, se disminuyó a 12 mg/k/día en el niño y a 8 mg/k/día en el adulto.
- b) con esta última dosificación, se indicó completar 90 días de tratamiento en los casos agudos, y 120 días en los crónicos. Se consideró, sin embargo, que después de 100 días en los casos crónicos, podía suspenderse la medicación.
- c) a los primeros síntomas de intolerancia, se corrigió la dosis; se suspendió la ingestión, o se administró medicación sintomática.
- d) en los pacientes internados se controló diariamente: peso, apetito, temperatura, sistema nervioso; semanalmente: función hepática, renal y hemograma.

Objetivos

- a) Curación del paciente agudo.
- b) Disminución de la agresión con aparición de nuevos focos en pacientes crónicos con parasitemia detectable, y en la mujer en período fértil.

Criterios de seguimiento

- a) En los casos agudos preserológicos, la negativización parasitológica sostenida sin seroconversión.
- b) En los casos crónicos con alta parasitemia, la negativización del xenodiagnóstico ya que la serología continúa positiva por un tiempo no determinable.
- c) En los casos crónicos con parasitemia no detectable, xenodiagnóstico negativo, por lo dicho antes no tenemos parámetro para control, por lo que se hace seguimiento clínico.

Los controles serológicos y parasitológicos se realizaron en la evaluación para la indicación terapéutica, al finalizar el tratamiento, un año después de este último control, continuando luego cada dos o tres años.

COMENTARIOS

El cuadro N° 1 presenta la evaluación durante la administración del medicamento. De 117 personas que iniciaron el tratamiento, 92 completaron el plan terapéutico indicado; 18 lo suspendieron por intolerancia al medicamento; 7 por motivos socio-económicos personales o familiares ya que, hasta 1979, todos los pacientes se trataban internados.

En 18 pacientes se suspendió la medicación por intolerancia. Previamente a la suspensión se administró medicación sintomática, que resultó inefectiva. Los efectos secundarios observados fueron:

- Síndrome febril de instalación precoz, acompañando de cefalea y cuadro pulmonar con disnea, en 5 pacientes.
- Trastornos digestivos (náuseas y vómitos) en 4 pacientes.
- Trastornos neurológicos: insomnio, hiperexcitabilidad y crisis de angustia en 6 pacientes.
- Síndrome anginoso en 2 personas.
- Apatía e impotencia en un paciente.

Es de hacer notar, que las personas que presentaron intolerancia, son mayores de 40 años. Algunos de ellos presentaron trastornos similares antes de la medicación.

CUADRO 1
Comportamiento de 117 pacientes que iniciaron el tratamiento con Nifurtimox.

| | |
|---|-----|
| Iniciaron | 177 |
| Suspendieron por intolerancia | 19 |
| Suspendieron por otras causas | 7 |
| Complegaron | 91 |

El cuadro N° 2 presenta la evolución, controlada por el laboratorio en 12 personas que, tratados en la etapa aguda, completaron la medicación.

De ellos, 7 recibieron la medicación en la etapa pre-serológica de la enfermedad. Todos volvieron para control al finalizar el tratamiento. En este momento se demostró la negativización parasitológica en todos. Los controles serológicos demostraron que 5 de éstos se mantenían negativos, y 2 que finalizaron el tratamiento sin control médico y en el área endémica, presentaban anticuerpos específicos en baja concentración y detectables solamente por reacción de fijación del complemento.

De este grupo, 3 volvieron para nuevos controles, entre uno y 5 años. Después se constató que 2 mantenían negativo todos los exámenes y el otro, que había regresado al mismo domicilio donde adquirió la enfermedad, al año post-tratamiento, presentó seroconversión y xenodiagnóstico positivo. Este paciente fue nuevamente tratado negativizando el xenodiagnóstico pero manteniendo positiva la serología al final del tratamiento.

Los otros 5 pacientes tratados en la etapa aguda, recibieron la medicación después de la seroconversión. Al final del tratamiento regresaron 5. En este momento, y en controles alejados, entre 2 y 12 años, el xenodiagnóstico es repetidamente negativo. La serología se negativizó en 3, y continúa positiva en los otros 2 pacientes que viven en el área endémica.

En suma, de los 12 pacientes tratados en la etapa aguda, 10 tuvieron control post-tratamiento. Se logró la cura parasitológica en todos, y serología en 8. La serología se mantiene fluctuante y parcialmente positiva en 2, que continúan en el área endémica.

En el cuadro N° 3, presentamos la evolución controlada por el laboratorio, de 79 pacientes tratados en la etapa crónica.

De las 48 personas que iniciaron la medicación con diagnóstico parasitológico y serológico positivo, 39 regresaron al final del tratamiento. De éstos, en los controles realizados entre 1 y 3 años negativizaron sostenidamente el xenodiagnóstico. En este grupo, se mantuvo positiva la serología pero, en general, en niveles inferiores a los del diagnóstico inicial. Uno de estos pacientes, negativizó la serología a partir del tercer año post-tratamiento. (cuadro N° 4).

El último grupo corresponde a 31 pacientes cuyo diagnóstico inicial se basó en la serología positiva. Al final del tratamiento, se mantienen los mismos niveles de anticuerpos comprobados en la etapa inicial. En el último control, cuando éste se realizó después de los 2 años post-tratamiento, se apreció en algunos casos disminución de títulos de anticuerpos. En uno de ellos se negativizó rápidamente la Reacción de Fijación de Complemento (RFC), manteniendo positiva la hemaglutinación (Cuadro 4).

En el cuadro N° 4, se presentan los controles y resultados obtenidos en los dos pacientes crónicos que respondieron de forma diferente al resto del grupo tratado en esta etapa de la enfermedad.

Paciente N° 1, inició el tratamiento portando un megacolon grado 4 (12), en etapa preoclusiva, con serología positiva y xenodiagnóstico negativo. Cumplió los 120 días de tratamiento indicado, venciendo intolerancia digestiva y neurológica con medicación sintomática. Los niveles de anticuerpos descendieron rápidamente; la RFC es negativa desde hace 5

CUADRO 2

| No. DE CASO | E D A D | CONTROL PRE- TRATAMIENTO | | CONTROLES POST-TRATAMIENTO | | | | | | | | | |
|----------------|------------------|--------------------------------|----|----------------------------|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---|-----|
| | | P | S | P | S | P | S | P | S | P | S | P | S |
| 1 | 7 | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2 | 3 | + | - | - | - | | | | | | | | |
| 3 | 3 | + | - | - | - | - | - | | | | | | |
| 4 | 11 | + | + | - | + | - | +- | - | +- | | | | |
| 5 | 22 | + | +- | - | + | - | + | - | + | - | + | - | - |
| 6 | 7 | + | - | - | (•) | | | | | | | | |
| 7 | 2 | + | - | - | (•) | | | | | | | | |
| 8 | 3 | + | - | - | - | + | + | - | (•) | | (•) | | |
| 9 | 34 | + | + | - | + | - | (•) | - | (•) | - | (•) | - | (•) |
| 10 | 6 | + | + | - | +- | - | + | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 3 | + | - | - | - | | | | | | | | |
| 12 | 12 | + | +- | - | - | | | | | | | | |

P: Parasitología

S: Serología

+: Positivo parasitología

+: Positiva dos reacciones serológicas

-: Negativo parasitología

-: Negativa dos reacciones serológicas

+-: Positivo y negativa otra reacción serológica

(•): Pacientes que volvieron al área endémica

CUADRO 3

| TOTAL | DIAGNOSTICO AL INICIO DEL TRATAMIENTO | | CONTROL AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO | | ULTIMO CONTROL | |
|---------|---|-------|---|-------|----------------|-------|
| | P+/T | S+/T | P + | S + | P + | S + |
| INICIAL | | | | | | |
| 48 | 48/48 | 48/48 | 0/39 | 39/39 | 0/27 | 26/27 |
| 31 | 0/31 | 31/31 | 0/30 | 30/30 | 0/22 | 21/22 |
| 79 | | 79 | | 69 | | 49 |

P+ : Parasitología positiva

T : Total de pacientes

S+ : Serología positiva

años, dos después del tratamiento; la reacción de hemaglutinación detecta en forma fluctuante títulos mínimos de anticuerpos. El tránsito intestinal se restituyó antes de finalizar el tratamiento y se mantiene dentro de límites normales durante los 7 años de control.

Paciente N° 2, recibió la medicación en etapa crónica asintomática, con xenodiagnóstico y serología positivas. Cumplió 120 días de tratamiento. Como efectos colaterales anotamos: anorexia, adelgazamiento e hiperexcitabilidad; efectos que fueron controlados con medicación sintomática. Los exámenes

CUADRO 4

| No. DE CASOS | E D A D | CONTROL PRE- TRATAMIENTO | | CONTROLES POST-TRATAMIENTO | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|------------------|--------------------------------|------------|----------------------------|------------|-----|------|-----|------|-----|-----------|-----|------|-----|------|-----------|------|-----------|------|-----------|
| | | | | 10. | | 20. | | 30. | | 40. | | 50. | | 60. | | 70. | | 80. | | |
| | | P | HSFc | P | HSFc | P | HSFc | P | HSFc | P | HSFc | P | HSFc | P | HSFc | P | HSFc | P | HSFc | |
| CASO 1 (17021) | 44 | — | 1/256 + | — | 1/256 + | — | — | — | — | — | 1/32 — | — | — | — | — | 1/32 — | — | 1/64 — | — | 1/32 — |
| CASO 2 (17042) | 32 | + | 1/256 + | — | 1/128 + | — | — | — | — | — | 1/16 — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

P: Parasitología S: Serología H: Hemaglutinación indirecta FC: Fijación de Complemento +: positivo -: negativo

parasitológicos son negativos desde el fin del tratamiento. Los niveles de anticuerpos específicos descendieron rápidamente y son negativos a partir de los tres años post-tratamiento cumpliendo, actualmente, 6 años de control.

En los trece niños tratados hubo buena tolerancia al medicamento, en tanto que, en los adultos, sólo fue posible completar el esquema terapéutico indicado, con medicación sintomática simultánea.

Los efectos colaterales observados en nuestros pacientes son: generales (adelgazamiento, anorexia, náuseas, excitabilidad); cutáneos (alergia y fotosensibilidad); neurológicos tardíos, después de los 60 días de tratamiento (sensaciones parestésicas de miembros inferiores).

Los efectos generales y cutáneos, desaparecieron con medicación sintomática, entre una semana y 15 días después de suspendida la medicación.

Los efectos neurológicos tardíos retrocedieron muy lentamente. Se vio que espontáneamente lo hacen dentro del año de finalizado el tratamiento. Por ello en los pacientes crónicos tratados, en los últimos años, se indicó vitamina E y complejo B, a partir de los 30 días de tratamiento. En ellos se impidió o retardó la aparición de estos efectos que consideramos

de mayor gravedad por la lentitud de su desaparición.

CONCLUSIONES

Por este estudio comprobamos que el medicamento es altamente efectivo, en la etapa preserológica, donde todos los parámetros de control se negativizaron, lográndose la curación total del paciente. Hecho ya demostrado en otros países del área endémica.

Excepcionalmente el medicamento resultó efectivo en la etapa crónica, siendo incierto el efecto obrado sobre la mayoría de los pacientes de este grupo.

Dadas las posibles y frecuentes intolerancias, la medicación debe administrarse bajo estricto control médico, a fin de ajustar la dosis o suspenderla oportunamente.

Los efectos colaterales del medicamento se evitan o controlan fácilmente, cuando el paciente o su núcleo familiar tienen conciencia de la importancia del problema de esta enfermedad.

Correspondencia:

Dra. María E. Franca
Dpto. de Parasitología del Instituto de Higiene
Av. Alfredo Navarro 3051 P.3

Résumé

On analyse les résultats obtenus chez 117 personnes chagasiques, traitées à la période aigue et chronique.

On a utilisé une dose initiale de Nifurtimox par jour, calculée selon le poids et l'âge. On l'a maintenue pendant 10-12 jours et elle a été diminuée postérieurement. Le traitement a duré 90 jours dans les cas aigus et entre 100 et 120 jours dans les chroniques.

Douze cas aigus ont complété la médication; 8 ont été bien contrôlés; tous guéri parasitologiquement et sérologiquement.

Des 79 patients chroniques, on a remarqué que: de 48 à xénodiagnostic positif on en a contrôlé 27; tous ont guéri parasitologiquement et un sérologiquement. De 31 à xénodiagnostic négatif, un a guéri sérologiquement et un allait mieux cliniquement.

Les effets secondaires pas contrôlés avec médication symptomatique on été: syndrome fiévreux avec céphalées et dyspnée, troubles digestifs, impuissance et angoisse.

On a contrôlé avec médication symptomatique et avec les vitamines E et B: l'anorexie, l'excitabilité, les nausées, l'allergie, la photosensibilité et les sensations paresthésiques aux membres inférieurs.

C'est prouvé que, sous un contrôle médical sévère, le médicament est efficace pendant la période aigue quoique son effet soit incertain pendant l'étape chronique.

Summary

A survey is carried out of results obtained in 117 Chagas' disease-patients treated at the acute and chronic stages.

Nifurtimox was used at initial daily doses calculated according to weight and age and maintained during 10-20 days with subsequent reduction. Ninety days of treatment were instituted in acute cases, and 100-120 days in chronic ones.

Twelve acute cases completed medication, of which 8 were thoroughly controlled; all of them underwent parasitologic and serologic cure.

Among 79 chronic patients it was found that: of 48 patients with positive xeno-diagnosis, 27 were controlled; parasitologically all of them were cured and serologically, one; in 31 cases with negative xeno-diagnosis, one cured serologically and improved clinically.

Side effects not controlled with symptomatic medication were as follows: febrile syndrome with headache and dyspnea, digestive disturbances, impotence and anguish.

Symptomatic medication and vitamins E and B resulted in control of: anorexia, excitability, nausea, allergy, photosensitivity and lower limb paresthetic sensations.

It was found that with strict medical control the drug is effective at the acute stage and uncertain at the chronic stage.

Bibliografía

1. **DE CARNIESI, I:** Perspectivas de la investigación en la quimioterapia de las parasitosis. In: Simposio Internacional de Parasitología, 20., Santiago de Chile, 1982.
2. **PACKCHANIAN, A:** Chemotherapy of experimental Chagas disease with nitrofuran compounds. J. Parasitol., 1952; 38: 30.
3. **Simpósio de Enfermedad de Chagas-Mazza.** Buenos Aires: Roche, 1978.

4. **WORLD HEALTH ORGANISATION.** Workshop on guidelines for standarized protocols for chemotherapy of Chagas' disease. TDR. CHEMICA. DC. WKSHP, 1981 3.
 5. **BRENER, Z:** Recent advances in the chemotherapy of Chagas' disease. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Suppl, 1984; 79: 149-155.
 6. **PINTO DIAS, J:** Acute Chagas' disease. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Suppl., 1984; 79: 85-91.
 7. **AVILA, J:** New rational aproaches to Chagas's disease chemotherapy. Interciencia, 1983; 8(6): 405-417.
 8. **Argentina. Programa de Salud Humana:** Normas para atención médica del infectado chagásico. Buenos Aires, 1983.
 9. **KRETTLI, A; ROMEU CANCADO, J; BRENER, Z:** Criterion of cure of human Chagas' disease after specific chemotherapy: recent advances. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Suppl, 1984; 79: 157-164.
 10. **Encuentro Regional sobre Enfermedad de Chagas, 2o., Melo, 1983.** Argentina, Programa de Salud Humana, 1983.
 11. **LOPEZ-FERNANDEZ, JR; FRANCA RODRIGUEZ, ME; PIGNATARO, F; ZANETTA, E:** Primeros estudios en el Uruguay sobre tratamiento de la enfermedad de Chagas con su derivado nitrofurfurilidínico (Bayer 2502). Rev. Urug. Patol. Clin., 1969; 7(1-2): 61-65.
 12. **KOBERLE, F:** Patología y anatomía patológica de la enfermedad de Chagas. Bol. Of. Sanit. Panam., 1961; 51(5): 404-428.
-