

Rápida negativización serológica después del tratamiento etiológico para enfermedad de Chagas en un grupo de escolares colombianos

◆ Felipe Guhl, MSc.; Rubén S. Nicholls, MD., MSc.; Roberto Montoya, MD.,
Fernando Rosas, MD.; Víctor M. Velasco, MD.; Elizabeth Mora, MD.;
Claudia Herrera, María M. Santacruz, MD.; Néstor Pinto, MSc.; Germán Aguilera, MSc.;
Patricia Salcedo, Nohora Y. Zipa, Ing.; John Florez, MD.; Amparo Olarte, MD.; Gelson Castillo, MD.

Introducción

El tratamiento tripanosomicida o tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas, tiene como objetivo curar la infección y disminuir la probabilidad de desarrollar la fase crónica de la dolencia¹. En la búsqueda de medicamentos para contrarrestar la infección por *Trypanosoma cruzi* desde 1930, se probaron experimentalmente más de cien compuestos, de los cuales sólo el nifurtimox (5 nitrofurano) y el benznidazol (2-nitroimidazol) completaron la investigación clínica en 1972 y 1974 respectivamente¹.

En la década de 1990 se desarrollaron estudios controlados con placebo en Argentina, Brasil y Chile²⁻⁵ cuyos resultados concluyeron que el tratamiento de niños y adultos jóvenes, hasta los 20 años de edad, logra hasta en un 60% de los casos la curación de la infección demostrable mediante negativización serológica, previniendo así el desarrollo de la cardiopatía chagásica crónica²⁻⁵. Con base en estos resultados, la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud, formuló la recomendación oficial vigente sobre tratamiento etiológico a niños y adultos jóvenes en fase latente o crónica incipiente de la enfermedad⁶.

Las reacciones adversas al medicamento se reportan con una frecuencia entre 4% y 30% en estudios previos⁶. Éstas pueden ser dérmicas (exantema morbiliforme), gastrointestinales (epigastralgia, cólicos, náuseas), neurológicas (cefalea, irritabilidad, insomnio, parestesias) y osteomusculares (mioartralgias). Las alteraciones de laboratorio incluyen elevación transitoria de las transaminasas séricas y, excepcionalmente, alteraciones hematológicas como leucopenia o plaquetopenia⁶. Las reacciones adversas al medicamento se relacionan directamente con la dosis y la edad; se observa una mejor tolerancia al fármaco en niños⁶.

Para realizar el tratamiento etiológico es indispensable asegurar que previamente se ha interrumpido la transmisión vectorial, con el fin de evitar la reinfección⁶. El medicamento debe administrarse con seguimiento clínico y de laboratorio. Para la evaluación de la respuesta al tratamiento (indicador de curación parasitológica) se recomiendan las pruebas serológicas para documentar una tendencia hacia la disminución de los títulos de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi*⁶ hasta su negativización.

Durante el año 2001, el Ministerio de Salud de Colombia (hoy Ministerio de la Protección Social), adelantó las gestiones requeridas para obtener el registro del medicamento benznidazol (Rochagán[®]) por parte del laboratorio farmacéutico que lo produce. Desde el año 2002, el laboratorio de parasitología del Instituto Nacional de Salud dispone del medicamento en forma gratuita para los servicios de salud que lo requieran.

Puesto que no había experiencia previa en Colombia, este trabajo tuvo como propósito evaluar la eficacia y seguridad del medicamento en un grupo de escolares colombianos con infección por *Trypanosoma cruzi* en fase latente.

Materiales y métodos

Durante los años 2002 y 2003, se realizó un «Proyecto piloto sobre caracterización clínica y tratamiento etiológico de niños con enfermedad de Chagas en fase latente en tres municipios del departamento de Boyacá en Colombia». Este proyecto multidisciplinario y colaborativo, se realizó entre el CIMPAT de la Universidad de los Andes, la Fundación Clínica Abood Shaio, el Instituto Departamental de Salud de Boyacá, las secretarías municipales y hospitales de los municipios de Moniquirá, Chitaraque y San José de Pare, de Boyacá, el Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de Salud.

El estudio incluyó un tamizaje serológico mediante test de Elisa para anticuerpos IgG en muestras recolectadas sobre papel de filtro a través de punción digital con lanceta⁷. A los niños positivos en el tamizaje se les realizó confirmación

serológica mediante inmuno-fluorescencia indirecta (IFI) y Elisa⁷ en dos laboratorios de referencia (CIMPAT e Instituto Nacional de Salud) de manera independiente y ciega. Solamente se consideraron como infectados, los niños en quienes se encontró positividad en ambas pruebas serológicas realizadas en los dos laboratorios. A los niños infectados se les realizó valoración clínica y electrocardiográfica. A los niños infectados se les administró benznidazol (Rochagán[®]) a una dosis de 5 mg/kg al día, siguiendo las normas sobre tratamiento y seguimiento acordadas en el taller sobre tratamiento etiológico de enfermedad de Chagas realizado en Bogotá en 1999.

Con el fin de evaluar las posibles reacciones adversas al medicamento, se practicaron exámenes clínicos y de laboratorio (cuadro hemático con recuento de plaquetas, transaminasas -SGOT, SGPT-, nitrógeno ureico -BUN-, creatinina y parcial de orina), antes de iniciar el tratamiento, a los 20 y 40 días y después de finalizado el mismo. Se tomó una nueva muestra de suero con el fin de evaluar el comportamiento de los anticuerpos en respuesta al tratamiento, cinco meses después. La información de las historias clínicas se tabuló en el programa Epi-Info 2002.

Antes de iniciar el tratamiento la Secretaría Departamental de Boyacá y las secretarías municipales, realizaron acciones de control de la transmisión vectorial domiciliaria con insecticidas en las veredas de las cuales procedían los niños positivos, para eliminar el riesgo de reinfección. Con el fin de fortalecer la capacidad del nivel local para la atención de los pacientes, se realizó también una capacitación a los profesionales de la salud (médicos, enfermeros, bacteriólogos, etc.) sobre aspectos clínicos, diagnóstico y tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Además, el tratamiento y el seguimiento estuvieron bajo la responsabilidad directa de los médicos en cada uno de los municipios, con acompañamiento del grupo investigador.

Aspectos éticos

El estudio cumplió con lo estipulado en la resolución No. 008430 del Ministerio de Protección Social, por la cual se reglamentaron los aspectos éticos de la investigación médica en humanos en Colombia. De acuerdo con esta resolución, el estudio fue considerado como de riesgo mínimo. A los padres o adultos responsables de los niños que fueron incluidos en el estudio en sus diferentes fases, se les explicaron todos los procedimientos necesarios y los riesgos de los mismos, así como la eficacia y seguridad del benznidazol, los potenciales beneficios del medicamento y sus eventuales riesgos, las posibles reacciones adversas y la forma de proceder en caso de presentarse. Una vez informados, se solicitó el correspondiente consentimiento para lo cual se dejó constancia firmada en el formato diseñado para este fin.

Resultados

Se estudiaron 1.643 niños cuya edad osciló entre 4 y 15 años, residentes en 27 veredas con índices de infestación entre 24% y 38% pertenecientes a los municipios de Moniquirá, Chitaraque y San José de Pare, del departamento de Boyacá. La prevalencia de infección confirmada por positividad en las pruebas serológicas para IgG (IFI y ELISA), fue de 92/1.643 (5,6%). A pesar de algunos pocos hallazgos clínicos menores, no significativos ni atribuibles a infección por *Trypanosoma cruzi*, en general los resultados del examen físico y del electrocardiograma fueron normales.

Para el estudio sobre eficacia y tolerancia del benznidazol se seleccionaron 48 niños cuyos padres aceptaron su participación en el estudio y manifestaron su voluntad de acudir a todos los controles clínicos y de laboratorio durante y después del tratamiento. Se pudo verificar que 45 niños terminaron el tratamiento según la prescripción médica y 3 (6,25%) no asistieron al último control programado.

La frecuencia de efectos adversos observados durante el tratamiento fue baja: cefalea leve en 7 casos (14,6%), erupción cutánea en 3 (6,25%),

leucopenia relativa en 2 (4,2%) y anemia en 1 (2,1%). Los efectos fueron de intensidad leve y no constituyeron indicación para suspender el medicamento. En ningún caso se informaron otros efectos adversos tales como artralgias, parestesias, alteraciones en el estado general, pérdida del apetito, insomnio, diarrea, prurito, odinofagia, náuseas, vómito, mialgias, irritabilidad, edemas, petequias ni adenopatías.

En cuanto a las alteraciones de laboratorio, en un caso (2,1%) se presentó anemia con hemoglobina de 8 g/dL, la cual se trató con disminución transitoria de la dosis diaria del medicamento; los valores de hemoglobina se encontraron dentro de límites normales en un control practicado quince días después. Se presentaron dos casos de disminución del recuento de leucocitos por debajo de 5.000/ μ L; en estos casos se suspendió el tratamiento transitoriamente, durante tres y cinco días, respectivamente, y se reinició una semana después, una vez verificada la normalización de los parámetros del cuadro hemático, con un aumento gradual de la dosis hasta llegar a la dosis indicada. En dos casos se presentó eosinofilia, entre 2% y 20%. No hubo alteraciones en el recuento de plaquetas.

El tratamiento finalizó en octubre de 2002. Cinco meses después, en marzo de 2003, se obtuvieron muestras de suero para seguimiento serológico por IFI en 36 de los 45 niños que terminaron el tratamiento. Se encontró una negativización de los títulos en 34 de 48 niños inicialmente asignados al tratamiento farmacológico (70,8%) con benznidazol.

Discusión

La prevalencia de infección encontrada (5,6%) indica que existe transmisión activa de *Trypanosoma cruzi* en las áreas rurales de los tres municipios estudiados.

Como se esperaba, por la edad de los pacientes tratados, se encontraban en la fase latente de la enfermedad lo cual se constató por la ausencia de signos, síntomas y alteraciones electrocardiográficas compatibles con cardiomiopatía chagásica crónica.

El tratamiento con benznidazol fue en general bien tolerado y solamente unos cuantos niños presentaron reacciones adversas o alteraciones de laboratorio como consecuencia del tratamiento. En el tratamiento con benznidazol puede esperarse cefalea y erupción cutánea¹, pero su frecuencia fue menor que la informada en otros estudios^{2,4}.

La movilidad de la población dificultó el seguimiento post-tratamiento, a pesar de lo cual se considera que el número de niños que se pudieron seguir serológicamente cinco meses después de finalizado el tratamiento, 36/48 (75%), fue representativo del número de niños tratados.

El hallazgo más sorprendente de este estudio fue la rápida negativización de la serología IgG en más del 90% de los niños a quienes se les pudo hacer seguimiento cinco meses después de finalizado el tratamiento. Esto contrasta significativamente con los resultados de estudios similares realizados en el Cono Sur en la década de 1990. De Andrade y colaboradores² observaron un 58% de seroconversión negativa en un grupo de niños brasileños de edad entre 7 y 12 años, tratados con una dosis diaria de benznidazol de 7,5 mg/kg de peso durante 60 días, mientras que Sosa y colaboradores⁴ observaron una seroconversión negativa, con serología convencional, de tan sólo 11,3% al cabo de 48 meses de seguimiento en un grupo de niños argentinos tratados con benznidazol a una dosis diaria de 5 mg/kg de peso durante 60 días. Coura y colaboradores³ no obtuvieron ninguna seroconversión negativa después de 12 meses de seguimiento en un grupo de 26 pacientes adultos con enfermedad de Chagas en fase crónica que fueron tratados con benznidazol a una dosis de 5 mg/kg durante 30 días. Apt y colaboradores⁵ no obtuvieron ninguna seroconversión negativa después de cuatro años de seguimiento en dos grupos de pacientes tratados con itraconazol durante 120 días o con alopurinol durante 60 días, a pesar de encontrar porcentajes de negativización del xenodiagnóstico de 88% y 62%, respectivamente, en comparación con 25% de negativización en el grupo tratado con placebo.

Varias razones podrían explicar las diferencias encontradas. Se sabe con certeza que las cepas de *Trypanosoma cruzi* causantes de infección humana, son heterogéneas y que las cepas circulantes en el Cono Sur son diferentes de aquellas que prevalecen en la Región Andina y en Centro América. Hay una gran cantidad de evidencia que apoya esta afirmación, en la que se incluyen hallazgos epidemiológicos, como la ausencia de mega vísceras en las formas crónicas de la enfermedad en los países andinos y en Centro América en comparación con su relativa alta frecuencia en los países del Cono Sur⁸ por hallazgos experimentales de infección por diferentes cepas en modelos animales⁹.

Estudios bioquímicos y genéticos han demostrado que el *Trypanosoma cruzi* puede clasificarse en dos grandes grupos, denominados *Trypanosoma cruzi* I y *Trypanosoma cruzi* II, y que este último es el agente causal de la enfermedad de Chagas en los países del Cono Sur, mientras que el primero es endémico en el norte de Sur América y en Centro América^{10, 11}. Bien podría ocurrir que la susceptibilidad de estos dos grupos de *Trypanosoma cruzi* a los medicamentos antiparasitarios, sea también diferente, siendo el grupo I más susceptible al tratamiento con benznidazol que el grupo II. Es necesario realizar estudios de sensibilidad *in vitro* para confirmar esta hipótesis.

Otra posible explicación es que las cepas colombianas de *Trypanosoma cruzi* son más susceptibles al tratamiento con benznidazol porque han sido menos expuestas al medicamento que las cepas del Cono Sur, en donde los casos agudos de enfermedad de Chagas son más frecuentes que en los países andinos y en Centro América, además de que sólo recientemente, a partir de 2001, se pudo disponer de este medicamento en Colombia.

En conclusión, los resultados demuestran que benznidazol, a una dosis diaria de 5 mg/kg durante 60 días para el tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas en fase latente en escolares colombianos, es seguro y efectivo, y se

obtiene un alto porcentaje de seroconversión negativa a corto plazo (cinco meses después de finalizado el tratamiento) en las pruebas serológicas convencionales.

El tratamiento debe, por lo tanto, ser suministrado a todos los niños infectados que viven en las áreas endémicas del país, una vez se haya interrumpido la transmisión vectorial domiciliaria a través de un programa activo de intervención y vigilancia en salud pública¹² previniendo posiblemente la progresión hacia la cardiopatía chagásica crónica en la edad adulta.

Se deben realizar estudios *in vitro* e *in vivo* (en modelos animales) de susceptibilidad de cepas de *Trypanosoma cruzi* colombianas para demostrar la hipótesis de que las cepas circulantes en los países andinos, tienen una mayor susceptibilidad al tratamiento con benznidazol que las cepas de Argentina, Brasil, los otros países del Cono Sur y Bolivia.

Sería deseable realizar un seguimiento a largo plazo para verificar que los niños tratados que tuvieron seroconversión negativa, no desarrollarán en el futuro ninguna forma clínica de cardiopatía chagásica.

A partir de la experiencia recogida durante la realización de este estudio, fue posible establecer un modelo de atención integral para los niños infectados, con participación de la Secretaría Departamental, de las alcaldías municipales, de los hospitales y centros de salud, y de los profesionales de salud en cada uno de los municipios, modelo que podría ser aplicado en otras zonas endémicas de Colombia.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración del Dr. Julio César Padilla y del Dr. Ildelfonso Cepeda, funcionarios del Ministerio de Salud; de las autoridades departamentales de Boyacá, en particular del Instituto Departamental de Salud de Boyacá, y de las autoridades municipales de salud de los municipios de Moniquirá, Chitaraque y San José de Pare, en todos los aspectos logísticos necesarios para la realización de este estudio.

Declaración de conflictos de interés

Los autores manifiestan expresamente que la realización de este estudio no tuvo motivación alguna diferente al interés estrictamente académico.

Financiación

Este trabajo fue financiado conjuntamente por la Universidad de los Andes, el Ministerio de Salud, el Instituto Nacional de Salud, la Fundación Clínica Abood Shaio, el Instituto Departamental de Salud de Boyacá y las Alcaldías y Secretarías Municipales de Salud de los municipios de Moniquirá, Chitaraque y San José de Pare.

Bibliografía

1. Coura JR, De Castro SL. A Critical review on Chagas disease chemotherapy. Mem Inst Oswaldo Cruz 2002; 97: 3-24.
2. De Andrade ALS, Zicker F, De Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in the treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. Lancet 1996; 348:1407-13.
3. Coura JR, De Abreu LL, Willcox HPF, Petana W. Estudo comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I. Avaliação preliminar. Rev Soc Brasil Med Trop 1997; 30: 139-44.
4. Sosa S, Segura E, Ruiz A, Velásquez E, Porcel B, Yampotis C. Chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas disease. Am J Trop Med Hyg 1998; 59: 526-9.
5. Apt W, Aguilera X, Arribada A, Pérez C, Miranda C, Sánchez G, et al. Treatment of chronic Chagas' disease with itraconazole and allopurinol. Am J Trop Med Hyg 1998; 58: 133-8.
6. OPS/OMS. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Conclusiones de una consulta técnica. Rio de Janeiro, Brasil; 1998.
7. Guhl F, Nicholls S. Manual de procedimientos para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Bogotá, D.C.: Quebecor; 2001.
8. Dias JCP. Epidemiología. In: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Neto M (eds), *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. 2nd Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 65-70.
9. Andrade SG. Influence of *Trypanosoma cruzi* strain on the pathogenesis of chronic myocardialopathy in mice. Mem Inst Oswaldo Cruz 1990; 85: 17-27.
10. Devera R, Fernandes O, Coura JR. Should *Trypanosoma cruzi* be called *T. cruzi* complex? A review of the parasite diversity and the potential of selecting population after *in vitro* culturing and mice infection. Mem Inst Oswaldo Cruz 2003; 98: 1-12.
11. Miles MA, Feliciangeli DM, Rojas De Arias A. American trypanosomiasis (Chagas disease) and the role of molecular epidemiology in guiding control strategies. BMJ 2003; 326: 1444-8.
12. Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The Impact of Chagas disease control in Latin America – A review. Mem Inst Oswaldo Cruz 2002; 97: 603-2.