

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS CON BENZNIDAZOL Y ACIDO THIOCTICO

SERGIO SOSA-ESTANI<sup>1</sup>, ALEJANDRO ARMENTI<sup>2</sup>, GRACIELA ARAUJO<sup>3</sup>, RODOLFO VIOTTI<sup>2</sup>, BRUNO LOCOCO<sup>2</sup>,  
 BASILIO RUIZ VERA<sup>2</sup>, CARLOS VIGLIANO<sup>2</sup>, ANA M. DE RISSIO<sup>4</sup>, ELSA L. SEGURA<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación de Endemo-epidemias (CeNDIE); <sup>4</sup>Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatala Chaben, de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), Ministerio de Salud; <sup>2</sup>Hospital Eva Perón, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Partido de San Martín; <sup>3</sup>Laboratorio Gador SA, Buenos Aires

**Resumen** Se realizó un ensayo clínico controlado, multicéntrico, a triple ciego, para evaluar si el tratamiento oral combinado del ácido tióctico (AT), reduce la incidencia de los efectos secundarios asociados al tratamiento con benznidazol (BZ) en pacientes infectados con *Trypanosoma cruzi*. Cuatro esquemas fueron asignados al azar pareados por edad, administrando placebo o AT por vía oral a razón de 50-100 mg día a dosis e intervalos variables (con y sin período pre-inducción) en combinación con BZ a dosis de 5 mg/kg/día por 30 días. Se realizaron evaluaciones en los días 10, 20, 37 y 52 de iniciado el tratamiento. Fueron enrolados 249 pacientes con edades entre 15 y 44 años. El 70.3% de los pacientes completó el tratamiento y el 17.7% restante debió suspender la medicación por causas relacionadas al BZ. La proporción de personas afectadas por al menos un efecto adverso, fue semejante entre los 4 grupos: entre 54.8 y 58%, aunque en ninguno de ellos resultó de carácter grave. Las manifestaciones clínicas adversas fueron: exantema morbiliforme (28%); prurito (13.6%); cefalea (8%); epigastralgia (6.2%); fiebre (6.2%); astenia (4.3%); náuseas (4.0%); mialgias (4.3%); vómitos (3.2%); otros (21.5%). La incidencia de experiencias adversas no difirió significativamente entre los 4 esquemas terapéuticos, ni entre los diferentes intervalos de edad de los pacientes. La asociación con ácido tióctico no demostró prevenir las manifestaciones de intolerancia a este agente. No obstante, la administración de BZ en un ciclo mensual único a pacientes infectados logró una elevada tasa de adherencia al tratamiento ambulatorio.

**Palabras claves:** enfermedad de Chagas, benznidazol, ácido tióctico

**Abstract** *Treatment of Chagas disease with benznidazole and thioctic acid.* A multicenter, randomized, triple blind and controlled trial was designed to determine whether the combination with thioctic acid (TA), an antioxidant agent, can reduce the intolerance rate to Benznidazol (BZ) in patients infected with *Trypanosoma cruzi*. Four regimens were assigned randomly for 3 age intervals, administering placebo or TA orally at daily doses of 50 to 100 mg in association with BZ at a dose of 5 mg/kg/day for 30 days. In some, medication was given during a run-in period. Safety controls were carried out on days 10, 20, 37 and 52 days after therapy initiation. A total of 249 patients between 15 and 44 years old were enrolled. At the end of the trial, 70.3% of the patients had completed the treatment, while 17.7% required its suspension due to BZ related adverse reactions. The proportion of individuals affected with at least one side effect ranged from 54.8% to 58%; however, none were serious. Reported side effects included: cutaneous maculopapular rash (28%), pruritus (13.6%), headache (8%), epigastralgia (6.2%), fever (6.2%), fatigue (4.3%), nausea (4%), myalgias (4.3%), others (21.5%). The incidence of these reactions did not differ significantly among the 4 therapeutic regimens, nor even among the age intervals considered. It can be concluded that the association with TA did not prevent the occurrence of adverse reactions related to BZ administration. However, a single month cycle of this parasiticide permitted a high compliance rate to therapy among infected outpatients.

**Key words:** Chagas disease, benznidazol, thioctic acid

La infección por *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico de la enfermedad de Chagas, constituye una de las ma-

yores endemias de América, afectando a aproximadamente 16 millones de personas. En la Argentina se estima que el número de infectados asciende a 2 300 000 individuos<sup>1-3</sup>.

Hasta años recientes, el concepto de contraindicar el tratamiento antiparasitario en jóvenes y adultos había sido justificado tanto por la elevada frecuencia de aparición de reacciones adversas provocadas por las drogas específicas como el benznidazol (BZ) y el nifurtimox, como así también, por la persistencia de la reactividad

Recibido: 27-IX-2002

Aceptado: 23-IV-2003

\*Miembro de la Carrera del Investigador del CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas)

**Dirección postal:** Dr. Sergio Sosa-Estani, CeNDIE, Av. Paseo Colón 568, 1063 Buenos Aires, Argentina.  
 Fax (54-11) 4331-2536. e-mail: ssosaestani@abaconet.com.ar

serológica determinada por las pruebas diagnósticas convencionales, considerando a estos casos "fracasos terapéuticos".

La intolerancia o la toxicidad descrita para el BZ afecta entre el 4% y algo más del 30% de los individuos tratados<sup>4-10</sup>, siendo las reacciones adversas más frecuentemente informadas: manifestaciones dermatológicas por hipersensibilidad, gastrointestinales, neurotoxicidad periférica y mioartralgias. Con menor frecuencia se han registrado elevaciones en las concentraciones plasmáticas de las transaminasas hepáticas<sup>6,9,11</sup> y excepcionalmente alteraciones hematológicas como citopenias<sup>12</sup>.

En 1983, Carpintero<sup>13</sup> publicó un ensayo clínico piloto sobre un número reducido de individuos, destacando el beneficio de la administración combinada del ácido tióctico (AT) en el tratamiento con BZ, para disminuir la aparición de reacciones adversas asociadas a este último. Esta hipótesis de estudio se basó en la actividad antioxidante del AT como agente secuestrador de los radicales libres, los cuales son generados en gran cantidad por la acción del BZ sobre las células del huésped<sup>9,14</sup>.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si la administración oral combinada del AT, un agente antioxidante, reduce la incidencia de los efectos secundarios asociados a la administración de BZ en pacientes infectados con *T. cruzi* tratados durante la fase crónica indeterminada de la enfermedad de Chagas y asimismo, establecer la dosis de AT efectiva y la seguridad de la combinación.

## Materiales y métodos

### Población

La población estudiada correspondió a pacientes de ambos sexos que concurren a los consultorios externos del Instituto Nacional de Parasitología "Dr. Mario Fatala Chaben" de la Cdad. de Buenos Aires, del Centro de Chagas del Hospital Eva Perón y de 2 Centros de Atención Primaria, bajo dependencia de este último, del Partido de San Martín, Provincia de Buenos Aires. Los pacientes debían tener una edad comprendida entre 15 y 44 años y diagnóstico serológico confirmado de infección con *T. cruzi* en fase crónica indeterminada.

La muestra de pacientes incorporados se separó por cada centro principal participante en 3 grupos de edad, considerando los siguientes intervalos: 15-24; 25-34 y 35-44 años.

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio multicéntrico, aplicando un ensayo clínico terapéutico, triple ciego, donde quien asigna los códigos a los esquemas a ser administrados, quien realiza la asignación aleatoria y quien administra la medicación desconoce la relación del esquema asignado y el paciente que lo recibe. En este diseño se administró placebo o AT a dosis e intervalos variables en combinación con BZ. Cuatro esquemas terapéuticos fueron asignados al azar, de manera balanceada entre los tres grupos de edad y ambos centros de referencia.

### Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra del ensayo fue definido basándose en las diferencias observadas en un estudio anterior<sup>13</sup>. Para el cálculo, se estableció detectar una diferencia entre el 35%-40% en la proporción de reacciones adversas provocadas por el BZ y aparecidas entre los pacientes que recibieron placebo en comparación con los que recibieron el AT, en una relación 1:1, considerando un nivel de confianza del 95% y una potencia del 90%.

La fórmula empleada fue:

$$n = (Z\alpha/2 + Z\beta)^2 \times P_1(100 - P_1) + P_2(100 - P_2) / (P_1 - P_2)^2$$

El tamaño de muestra estimado para cada centro fue de 120 pacientes, 30 pacientes en cada grupo de estudio (esquema terapéutico), incrementándose el tamaño final por centro a 144 (total entre los 2 centros: 288), 36 pacientes en cada grupo, considerando una pérdida del 20% durante el seguimiento.

### Criterios de admisión

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes de la población que cumplieron los siguientes criterios: pacientes ambulatorios con diagnóstico serológico de infección con *T. cruzi* (reactividad en al menos 2 de 3 técnicas específicas [HAI; ELISA e IFI]), en buen estado general de salud basado en el examen clínico y bioquímico analítico, con normalidad de la radiografía de tórax y registro electrocardiográfico, exentos de haber recibido tratamiento etiológico previo para la enfermedad de Chagas y que hubieran otorgado por escrito su consentimiento para participar en este estudio. Las mujeres en edad fértil debían encontrarse bajo anticoncepción y tener serología no reactiva para embarazo dentro de los 2 días previos a su incorporación al estudio.

Se excluyeron por interrogatorio, exámenes físicos, complementarios y de laboratorio, todos aquellos pacientes mental o legalmente incapacitados, con residencia inestable, hipersensibilidad conocida a la medicación (BZ/AT) o alguno de los componentes de las formulaciones, antecedentes de enfermedad hepática o digestiva activa, enfermedades sistémicas: autoinmunes o neoplásicas, hematológicas, renales, cardiovascular severa, hipo-proteinemia y/o desnutrición, quienes informasen consumo de alcohol excesivo o requirieran recibir fármacos durante el estudio que afectasen el metabolismo de las drogas en evaluación.

### Esquemas terapéuticos

Se definieron 4 grupos terapéuticos. Todos los grupos iniciaron el esquema con una etapa de inducción de 4 días en la que recibieron AT a razón de 50 mg/día (Grupo I), 100 mg/día (Grupo II) o placebo (Grupos III y IV) por vía oral, doble ciego. A partir del 5° día los 4 grupos recibieron tratamiento combinado con 5 mg/kg de peso corporal/día de BZ durante 30 días, en forma abierta, luego de un período inicial de ajuste posológico de 3 días hasta alcanzar la dosis necesaria. El grupo IV a partir del 5° día reemplazó el placebo por 50 mg/día de AT. Cada tipo de medicación fue administrada en 2 tomas diarias en forma conjunta, 30 minutos después de finalizadas las principales comidas. Con la aparición de manifestaciones adversas incapacitantes, la dosis diaria de BZ se podía reducir a la mitad por 48 hs, indicándose la suspensión del tratamiento ante ausencia de mejoría con el ajuste posológico y la administración de medicación sintomática.

### Evaluación de la seguridad

Los pacientes ingresados al estudio fueron evaluados por un médico mediante anamnesis y examen físico en los días 10,

20, 37 y 52 de iniciado el tratamiento. Esta última visita representó el control post-tratamiento a los 14 días. Los parámetros bioquímicos considerados de control de seguridad fueron hemograma, glucemia, uremia, hepatograma (GOT, GPT, Gamma GT y Fosfatasa Alcalina), creatininemia, proteinograma, ionograma, prueba sérica de embarazo en las mujeres y examen de orina, los cuales se determinaron bajo ciego al inicio y en los días 20 y 52. El registro electrocardiográfico y la radiografía de tórax se efectuaron sólo pre-tratamiento.

Se registraron cada una de las experiencias adversas (EA) aparecidas durante el estudio, describiéndose su relación con el tratamiento, gravedad e intensidad.

La gravedad de las manifestaciones adversas fue categorizada por el médico en *nula*: ausencia de experiencia adversa; *leve*: evento que no entorpecía la actividad ni requería tratamiento; *moderada*: requiriendo de un tratamiento sintomático para permitir la actividad; *seria*: aquella que pudiese comprometer la vida del paciente, dejar secuelas o provocar incapacidad, requiriendo tratamiento inmediato. Ante este tipo de reacciones la medicación era suspendida indicando medidas terapéuticas antitóxicas.

Asimismo, la intensidad de las manifestaciones fueron definidas por el paciente en *nula*: si su presencia no molestaba, *leve*: si molestaba ligeramente, *moderada*: si molestaba moderadamente, *grave*: si molestaba marcadamente.

La tolerabilidad a cada esquema terapéutico fue definida en *excelente*: ante la ausencia de experiencias adversas relacionadas a la medicación en estudio; *buena*: ante la aparición de experiencias adversas de intensidad leve; *regular*: ante la aparición de experiencias adversas de intensidad moderada, y *mala*: ante la aparición de experiencias adversas de intensidad grave, siempre relacionadas a la medicación en estudio.

#### Análisis de los datos

Se contabilizaron todas las experiencias adversas aparecidas y registradas en cada uno de los pacientes participantes del ensayo clínico, estableciéndose la cantidad de pacientes afectados por al menos una experiencia adversa. También se compararon las diferencias en la incidencia de experiencias adversas relacionadas con el BZ, entre aquellos que recibieron AT a diferentes dosis y los que recibieron placebo.

Las variables con distribución gaussiana fueron analizadas mediante métodos paramétricos y aquellas con distribución no normal mediante métodos no paramétricos. Para comparar proporciones fueron utilizadas las pruebas de  $\chi^2$  o test exacto de Fisher. Para comparar las diferencias en los parámetros de seguridad entre los diferentes tiempos de observación en cada grupo y entre los grupos terapéuticos se realizó análisis de varianza para datos apareados e independientes, respectivamente (ANOVA o Kruskal Wallis).

Se asumió un error de tipo alfa del 5%. Para el análisis estadístico se utilizó el software Statistica.5 (Statsoft®).

#### Aspectos éticos

Previo a la inclusión, los pacientes admisibles fueron informados sobre la naturaleza y particularidades de su enfermedad, los efectos deseados e indeseables de las drogas. Sólo los pacientes que cumplieron con los criterios de admisión y otorgaron por escrito su consentimiento para participar, fueron incluidos en el estudio. Esta investigación fue aprobada por un Comité de Ética Independiente convocado por el Instituto Fátala Chabén y las autoridades de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología del Ministerio de Salud del país.

## Resultados

Fueron incluidos en total 260 pacientes, disponiéndose de información adecuada para el análisis proveniente de 249. El 51.4% (128/249) fueron varones. La distribución por género y edad según los esquemas terapéuticos se describe en la Tabla 1, mostrando la homogeneidad de la población evaluada. La edad media en los 3 grupos etarios fue semejante en los 4 esquemas de tratamiento. La dosis acumulativa de BZ recibida por vía oral durante el intervalo de observación (a razón de 5 mg/kg de peso corporal/día), no difirió significativamente entre los grupos en los diversos tiempos de evaluación (días 10, 20, 37).

El 70.3% (175/249) del total de pacientes pudieron finalizar el tratamiento logrando un cumplimiento que osciló entre 64.5 y 79% según el esquema terapéutico recibido. El 17.7% (n: 74) debió suspender la medicación por causas relacionadas al BZ. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (NS) en la tasa de cumplimiento entre los grupos.

La proporción de personas afectadas por al menos con un evento adverso, con independencia de su gravedad, en cada grupo terapéutico fue de I: 58.0%; II: 57.5%; III: 54.8% y IV: 57.6% ( $\Delta$  entre grupos NS;  $\chi^2$ ).

Las manifestaciones clínicas adversas observadas durante el estudio y atribuidas al BZ fueron en orden de frecuencia: exantema morbiliforme (28.0%); prurito (13.6%); cefalea (8.0%); epigastralgia (6.2%), fiebre (6.2%); astenia (4.3%); náuseas (4.0%); mialgias (4.3%); vómitos (3.2%); otros (21.5%). El exantema morbiliforme, el prurito y la fiebre fueron las principales causas de la suspensión de la medicación.

La incidencia de experiencias adversas registradas durante el estudio no difirió significativamente entre los 4 esquemas terapéuticos evaluados ni entre los diferentes intervalos etarios de los pacientes, analizadas tanto las incidencias globales como las correspondientes a cada una de las visitas por separado ( $\Delta$  NS; prueba Kruskal Wallis; véase Tabla 2). La mayor incidencia de intolerancia se observó dentro de los primeros 20 días de iniciado el tratamiento en comparación a los 10 días sucesivos de ingesta de la medicación y el período de control post-tratamiento (Tabla 2). La frecuencia de experiencias adversas con intensidad y gravedad de moderada a severa tampoco difirió significativamente desde el punto de vista estadístico entre los 4 grupos terapéuticos. La tolerabilidad a la medicación, aun reagrupando la información en: excelente-buena y regular-mala fue similar entre los 4 grupos ( $\Delta$  NS;  $\chi^2$ ) (Fig. 1).

La variación en los parámetros bioquímicos de laboratorio fue evaluada estableciendo las diferencias entre los valores hallados previos al comienzo del tratamiento

TABLA 1.- Datos demográficos, dosis administradas y porcentajes de cumplimiento y abandono en 249 pacientes tratados con benznidazol (BZ) combinado con ácido tióctico (AT) o placebo (PI). Buenos Aires, Argentina, 1995-1997. Grupo I: AT 50 mg/día los días 1 a 37. Grupo II: AT 100 mg/día los días 1 a 37. Grupo III: Placebo días 1 a 37. Grupo IV Placebo los días 1 a 4 y AT 50 mg/día los días 5 a 37. Grupos I; II; III y IV: BZ 5mg/kg/día; días 5 a 37

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
Nº de individuos	62	66	59	62
Varones (%)	51.6	59.1	49.2	45.2
Promedio de edad (años)				
Según intervalo				
15-24 años (n: 83)	22.3 ± 3	21.6 ± 3	21.4 ± 3	22.2 ± 2
25-34 años (n: 85)	29.9 ± 3	29.1 ± 3	28.9 ± 3	29.2 ± 3
35-44 años (n: 81)	40.0 ± 3	40.0 ± 3	40.7 ± 3	39.4 ± 3
Esquema terapéutico asignado	AT 50 mg + BZ	AT 100 mg + BZ	PI + BZ	PI-AT 50 mg + BZ
Dosis acumulativa de benznidazol (g)	8795 ± 3562	9097 ± 3749	8866 ± 4862	9347 ± 3251
Mín-máx (g)	225-16912	300-16912	1550-16912	1312-16912
Cumplimiento del tratamiento (%)	64.5	66.6	71.2	79.0
Suspensión por EA relacionados al BZ (%)	21.0	20.0	17.0	12.9
Suspensión por EA no relacionados al BZ (%)	3.2	0.0	1.7	0.0
Abandono/ Incumplimiento (%)	11.3	13.6	10.2	8.1

TABLA 2.- Distribución de las tasas de incidencia de experiencias adversas (EA) en 249 pacientes tratados con benznidazol (BZ) combinado con ácido tióctico (AT) o placebo. Incidencia en cada visita según grupo terapéutico. Buenos Aires, Argentina, 1995-1997

Grupo Terapéutico	Día 10 N (%)	Día 20 N (%)	Día 30 N (%)	Día 53 N (%)	Total de EA y frecuencia relativa por tratamiento
I AT 50 mg/día los días 1-37 BZ 5mg/kg./día; días 5 a 37	10 (13.3)	44 (58.7)	18 (24.0)	3 (4.0)	75 (20.4%)
II AT 100 mg/día los días 1-37 BZ 5mg/kg./día; días 5 a 37	20 (19.3)	53 (50.7)	29 (27.9)	2 (1.9)	104 (28.5%)
III Placebo los días 1-37 BZ 5mg/kg./día; días 5 a 37	22 (26.2)	31 (36.9)	25 (29.8)	6 (7.1)	84 (22.8%)
IV Placebo los días 1 a 4 AT 50 mg/día los días 5-37 BZ 5mg/kg./día; días 5 a 37	36 (34.6)	45 (43.3)	18 (17.3)	5 (4.8)	104 (28.3%)
Total de EA y frecuencia relativa por visita	88 (24.0)	173 (47.1)	90 (24.5)	16 (4.4)	367 (100%)

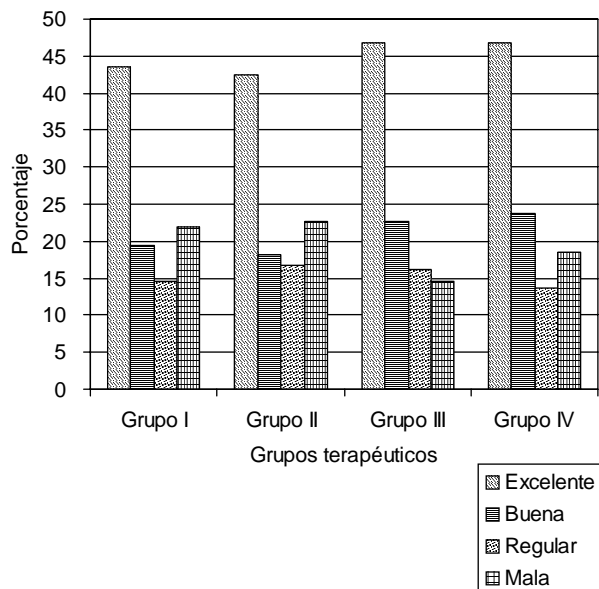


Fig. 1.— Distribución de frecuencia de la tolerabilidad observada en 249 pacientes tratados con benznidazol (BZ) combinado con ácido tióictico (AT) o placebo (PL). Buenos Aires, Argentina, 1995-1997. Grupo I: AT 50 mg/día los días 1 a 37. Grupo II: AT 100 mg/día los días 1 a 37. Grupo III: Placebo días 1 a 37. Grupo IV Placebo los días 1 a 4 y AT 50 mg/día los días 5 a 37. Grupos I; II; III y IV: BZ 5mg/kg/día; días 5 a 37.

(valor basal) y los controles a los 20 y 52 días. El análisis estadístico no reveló diferencias significativas en los cambios ocurridos en los parámetros de laboratorio, entre los 4 grupos terapéuticos. Durante el tratamiento con BZ se observó elevación de transaminasas hepáticas a expensas de la GPT en 3 de estos pacientes, que justificó la suspensión del tratamiento. En 2 de ellos la causa fue la toxicidad al BZ, (1 del G: I y 1 del G: II) representando el 0.8% del total de pacientes (2/249). El otro caso se correspondió con una hepatitis viral intercurrente (del G: IV).

No se evidenció asociación entre la incidencia de reacciones adversas y la dosis acumulativa total de Benznidazol recibida por vía oral.

## Discusión

La indicación del tratamiento etiológico de la infección por *T. cruzi* en las fases crónica indeterminada y visceral incipiente fue recomendada nuevamente en los últimos años, al tenerse en cuenta hallazgos sobre la evolución clínica, inmunoserológica y parasitológica de los pacientes tratados.

Las actuales recomendaciones sobre el tratamiento supervisado en la población infantil y la posibilidad del tratamiento en la población adulta-joven<sup>15-19</sup>, encuentran

nuevamente como dificultad la elevada frecuencia de experiencias adversas observada especialmente en los pacientes adultos jóvenes tratados con BZ.

Diferentes trabajos indican que las experiencias adversas relacionados al BZ aparecen con una frecuencia entre el 4 y el 50% de los casos tratados<sup>6-10,16</sup>. La intensidad y la frecuencia de estas reacciones parecieran estar directamente relacionadas con la dosis y la edad del paciente. En general, la tolerancia de la droga en lactantes y niños suele ser superior a la de los adolescentes y adultos<sup>17, 20, 21</sup>.

Nuestros resultados revelan una cifra mayor de pacientes afectados por manifestaciones de intolerancia al BZ que la previamente informada. Atribuimos esto al estricto control durante el ensayo. No obstante, no se detectaron diferencias significativas entre los pacientes más jóvenes con edades entre 14 y 24 años y los de edad mayor hasta 44 años.

En este estudio no hemos podido demostrar que dosis de 50 y 100 mg diarios de un agente antioxidante como el AT, administradas tanto simultáneamente como en los días previos al inicio de dosis estándar de BZ, reduzcan el número de personas afectadas y la incidencia de reacciones adversas secundarias al parasiticida. Nuestros resultados difieren de lo observado por Carpintero en 1983, quien evaluó sólo a 50 pacientes tratados con BZ, 25 asociado a AT vs. 25 tratados con placebo. Ello puede atribuirse a diferencias en el tamaño de la muestra y/o a un posible efecto de medicación, como los suplementos de magnesio recibidos concomitantemente en ese estudio, el cual no fue administrada en nuestra población.

No obstante, la distribución relativa de las experiencias adversas fue semejante a la previamente informada en la farmacovigilancia del BZ. Destacamos en nuestra serie la ausencia de eventos adversos serios que hubieran requerido internación o pusieran en riesgo la vida del paciente, así como también, el óptimo cumplimiento del tratamiento. El porcentaje de suspensión de la medicación por toxicidad del BZ no superó el 18% de la muestra total estudiada.

Todos nuestros pacientes fueron tratados y supervisados de manera ambulatoria, con un porcentaje elevado de cumplimiento de las recomendaciones, situación que atribuimos a la adecuada instrucción del paciente para la consulta oportuna ante la aparición de experiencias adversas.

Manifestaciones como el exantema morbiliforme pudieron ser revertidas en su mayoría mediante la administración de antihistamínicos, y las restantes con la correspondiente medicación sintomática.

Alteraciones bioquímicas como la elevación en las concentraciones plasmáticas de transaminasas hepáticas previamente descritas en otras series<sup>6,9,11</sup> fueron observadas en el 7.6% de nuestros pacientes y solamente

justificaron la suspensión del tratamiento en el 0.8%. En nuestra casuística no detectamos ninguna alteración hematológica como leucopenia o plaquetopenia, mencionada por otros autores<sup>12</sup>.

Los resultados de este estudio confirman que el tratamiento con BZ indicado para la infección por *T. cruzi* en la fase indeterminada, provoca la aparición de alguna reacción adversa en un porcentaje de pacientes de hasta 57%, aunque en ninguno de ellos de carácter grave. La asociación con AT no demostró prevenir las manifestaciones de intolerancia a este agente. No obstante, la administración de BZ en un ciclo mensual único a pacientes infectados alcanzó una tasa de adherencia al tratamiento ambulatorio del 70.3%.

Actualmente no se dispone de una droga para el tratamiento etiológico de la infección por *T. cruzi*, que se aproxime a la definición de "ideal"<sup>22</sup>. El desarrollo y la investigación de nuevas drogas para la enfermedad de Chagas con un mejor perfil de seguridad que las actualmente disponibles, contribuirán en el futuro a la erradicación de esta endemia que compromete a 16 millones de personas. Este es un desafío para los jóvenes investigadores del continente americano.

Mientras tanto, el Benznidazol, conjuntamente con el Nifurtimox continúan siendo las únicas alternativas terapéuticas más estudiadas y autorizadas para su utilización como agentes tripanocidas.

**Agradecimientos:** Al Laboratorio GADOR S.A. por el apoyo financiero. Al personal del Servicio de Diagnóstico y Servicio de Investigación del Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatała Chaben. Al personal de apoyo del Centro de Chagas del Hospital Eva Perón y Centros de Salud, ambos del Partido de San Martín, Provincia de Buenos Aires.

## Bibliografía

- Moncayo A. Progreso en la interrupción de la transmisión de la enfermedad de Chagas en los países del Cono Sur. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59 (Supl II): 120-4.
- Segura EL, Cura EN, Sosa Estani S, et al. Long-term effects of a Nation-wide control program on the seropositivity for *Trypanosoma cruzi* infection in young men from Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62: 353-62.
- Esquivel ML, Segura EL. Estimación del número de infectados chagásicos en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1994; 54: 91-2.
- Laplumé H, Barousse AP, Cabrera H. Efectos indeseables de Nifurtimox y Benznidazol. *Medicina (Buenos Aires)* 1982; 42: 223.
- Andrade ALS, Zicker F, Oliveira RM, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996; 348: 1407-13.
- Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velázquez E, Porcel B, Yampotis C. Chemotherapy with benznidazole in children in undetermined phase of Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 526-9.
- Lugones H. Actualización terapéutica. Tratamiento de la Enfermedad de Chagas Agudo en niños. *Pediatría* 1978; 2: 103-5.
- Barclay CA, Cerisola JA, Lugones H, Ledesma O, López Silva J, Mouzo G. Aspectos farmacológicos y resultados terapéuticos del benznidazol en el tratamiento de la infección chagásica. *Prensa Méd Argent* 1978; 65: 239-44.
- Castro JA, Díaz de Toranzo EG. Toxic effects of Nifurtimox and Benznidazole, two drugs used against American Trypanosomiasis (Chagas' Disease). *Biomedical and Environmental Science* 1988; 1: 19-33.
- Blanco S, Spillman C, Zárate 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)* 1997; 57: 43-4.
- Lugones H, Peralta F, Canal Feijóo D, Marteleur A. Evolución de la sintomatología clínica y la función hepática en la Enfermedad de Chagas agudo tratada con Bay 2502. *Bol Chile Parasitol* 1969; 24: 19-24.
- Cançado R. Terapéutica específica. En Pinto Dias J, Rodriguez Coura J (eds). Clínica e terapéutica da Doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral, Ed. FIOCRUZ, Rio de Janeiro; 1997, pp: 323-351.
- Carpintero DJ. Uso del Acido Tióctico para la prevención de los efectos secundarios provocados por el benznidazol en pacientes con infección de Chagas crónica. *Medicina (Buenos Aires)* 1983; 43: 285-90.
- Stoppani AOM. Quimioterapia de la enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59 (Supl II): 17-18.
- Sosa-Estani S, Segura EL, Cura E, Velázquez E, Prado N. Evolución clínica y serológica en niños en fase indeterminada de la infección por *Trypanosoma cruzi*, tratados con Benznidazol. Seguimiento de 7 años. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59 (Supl III): 17-8.
- Gallerano RH, Sosa RR. Resultados de un estudio a largo plazo con drogas antiparasitarias en infectados chagásicos crónicos. *Rev Fed Arg Cardiol* 2001; 30: 289-96.
- Cerisola JA. Chemotherapy of Chagas' infection in man. Scientific Publication, Washington; PAHO 1977; Nº 347.
- Ministerio de Salud y Acción Social, Secretaría de Salud. Normas para Atención al Infectado Chagásico. Buenos Aires, Argentina, 1999.
- Viotti R, Vigliano C, Armenti A, et al. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: Clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994; 127: 151-61.
- 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 Chile Parasitol* 1969; 24: 59-62.
- Moya PR, Paolasso RD, Blanco S, et al. Tratamiento de la Enfermedad de Chagas con Nifurtimox durante los primeros meses de vida. *Medicina (Buenos Aires)* 1985; 45: 553-8.
- Mamone MJ. Modernos fármacos en la terapéutica de la enfermedad de Chagas. Resúmenes: XIII Congreso de Neurología de la República Argentina, Misiones. Asociación Médica Argentina 1981.