

# ¿El Chagas tiene cura?

Dr. Edgardo Schapachnik - 2015

El título que encabeza este texto, transforma en pregunta una afirmación categórica que distintos actores vinculados a la investigación y asistencia de esta enfermedad toman como lema con el que encararan las acciones destinadas a la lucha contra ella. Incluso las autoridades sanitarias de Argentina pregonan y difunden en consonancia, que **"iel Chagas tiene cura!"**.

"Sí, -se responde certeramente en un documento del Ministerio de Salud de Argentina destinado a la comunidad<sup>1</sup>- sobre todo en niños, adolescentes, jóvenes y personas de cualquier edad infectadas recientemente. Cuanto menor es la edad de la persona infectada, mayores son las posibilidades de curación".

Ante un tema de tamaña magnitud, -la pretendida curación (y por ende ¿pretendida eliminación a largo plazo?) de la Enfermedad de Chagas, que desde el punto de vista sanitario sería equiparable a la eliminación de la viruela-, es necesario aclarar el concepto de "curación" desde el que se parte.

Haciendo un paréntesis sobre este desarrollo, que retomaremos inmediatamente, responderemos otra pregunta acerca de si es o no pertinente e importante que en un sitio visitado preferentemente por médicos cardiólogos se aborde semejante cuestión. Y lo haremos desde la perspectiva obvia de reconocer que el punto final evolutivo por excelencia de esta patología es la miocardiopatía en sus distintas expresiones y que la *curación* de la afección implicaría que tal punto final dejaría de serlo. ¿Será entonces la cardiopatía chagásica crónica una entidad rara para las próximas generaciones de cardiólogos a partir de la *cura* que se pretende, tal como han pasado a ser relativamente raras para los jóvenes las terribles manifestaciones de las valvulopatías reumáticas que solíamos ver y asistir en nuestra residencia de los años 70?

El concepto de curación hace referencia al restablecimiento de la salud y sobrentiende la preexistencia de la falta o alteración más o menos grave de ella<sup>2</sup>, o sea remite al concepto de enfermedad, que -adelantamos- comprendemos holísticamente en una acepción que rebasa el límite de la mera causa que la produce.

Esta aclaración se hace necesaria en el campo de la Enfermedad de Chagas que comenzamos a transitar cuando se confunde su significado y se hace sinónimo de la sola presencia del *T. cruzi*. Y cuando por carácter transitivo se define o acepta como cura la mera eliminación del parásito. Tal concepción se encubre bajo la fórmula de "*cura parasitológica*" o "*cura de la infección*", tal como consta en las Pautas para la atención al paciente infectado con el *Trypanosoma cruzi* de la Resolución N° 1337/2014 del Ministerio de Salud (Argentina)<sup>3</sup>, como si fuera posible lograr la "cura" de la patología, en este caso con la sola negativización serológica, independientemente de toda otra consideración evolutiva.

**No se discute la importancia que podría eventualmente tener la eliminación del parásito; se cuestiona, -por lo menos con las evidencias hoy por hoy disponibles- que dicha eliminación se acompañe de una concomitante disminución de la morbi mortalidad a largo plazo atribuida a la enfermedad.**

Utilizar la fórmula "*cura parasitológica*" o "*cura de la infección*" es engañosa, sobre todo si se pretende que los receptores del mensaje sean los propios pacientes interesados.

**En ese sentido, el tratamiento ideal sería aquel que no solo elimine el parásito y en consecuencia negativice la parasitemia y la serología, sino que *sobre todo*, evite la aparición tardía de cardiopatías, megas y complicaciones neurológicas y prevenga la muerte súbita.**

Así, en el capítulo 17 sobre Tratamiento de la Enfermedad de Chagas del libro Evidencias en Cardiología<sup>4</sup> se señala, en referencia al tratamiento de niños cursando la fase crónica sin patología demostrada, que "*Existe menor experiencia y seguridad en la indicación que en los cuadros congénitos o agudos, pero la tendencia de los ensayos clínicos es favorable, aunque no concluyente ya que se carecen de estudios clínicos de seguimiento prolongado. En este estadio los niños son asintomáticos, presentan dos pruebas serológicas reactivas, y habitualmente la parasitemia es muy baja, no detectable con métodos parasitológicos directos. La negativización de la serología convencional, que es el criterio más confiable de eliminación del parásito, tarda más en producirse cuanto mayor es el tiempo de infección del niño. Hay pacientes que la negativizan más allá de los 4 años de finalizado el tratamiento y se han propuesto otros criterios cuya validez aún puede discutirse. Se ignora el significado clínico de estos hallazgos en el seguimiento alejado, aunque la negativización de la serología convencional podría efectivamente ser un indicador de curación absoluta (en términos exclusivamente parasitológicos y a demostrarse si se condicen con parámetros de evolución clínica).*"

Asimismo, en relación al tratamiento parasiticida en pacientes que cursan la Fase crónica se afirma: "*No hay evidencia fundada en ECR de que el tratamiento parasiticida disminuya la aparición de desenlaces clínicos (insuficiencia cardíaca, megavísceras) o*

*mortalidad en la fase crónica de la enfermedad de Chagas. Los ECR demuestran reducción significativa de algunos puntos finales relacionados con la carga parasitaria (seroconversión negativa o disminución de la tasa de xenodiagnósticos positivos). Algunos estudios observacionales con seguimientos mayores a cinco años que han registrado mortalidad y otros desenlaces clínicos muestran una reducción no significativa de estos puntos finales, aunque con un número de eventos registrados aún muy bajo. Estos resultados no sustentan una recomendación de este tratamiento para prevenir la aparición de enfermedad clínica, pero generan expectativa por la realización de ECR en donde se registren desenlaces clínicos.”*

En tal sentido, el propio diseño del Estudio BENEFIT, (Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis - The BENEFIT Trial)<sup>5</sup> lanzado en 2005, concitó grandes expectativas, ya que se trataba de un ensayo clínico doble ciego controlado y aleatorizado con el objetivo primario de evaluar el efecto del tratamiento con benznidazol en tanto puntos finales muerte, paro cardíaco resucitado, que requiere desfibrilador o cardioversión, paro cardíaco secundario a bradiarritmias, taquicardia ventricular, aleteo ventricular o fibrilación ventricular que requiere RCP y o cardioversión eléctrica o desfibrilación, nuevo desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva, marcapasos o desfibrilador cardíaco implantable, accidente cerebrovascular o cualquier otro evento tromboembólico y trasplante cardíaco. Como objetivo secundario se propuso evaluar la aparición de nuevas alteraciones ecocardiográficas como alteraciones segmentarias de la contracción ventricular, aneurisma ventricular, caída de la FEy, progresión de la disfunción diastólica del VI, nuevas alteraciones electrocardiográficas, progresión de la clases funcional de la New York Heart Association (NYHA) en al menos una categoría.

Si bien los resultados del estudio se esperaban para el mes de Julio de 2013, fueron reprogramados y su publicación se espera acontezca en 2015.

Tan esperada y diferida publicación aportará luz para establecer si efectivamente existe una relación directa entre la presencia (y eliminación) del parásito y la evolución (o si esta es modificada) por un eficaz tripanocida cual es el benznidazol.

Tal evidencia es por ahora muy débil o inexistente.

¿Cómo fundamentamos esta afirmación?

En una nueva revisión publicada online en mayo de 2014 en la Biblioteca Cochrane<sup>6</sup>, que reitera y amplía conceptos publicados en 2002 por algunos autores del mismo grupo del Dr. Juan Carlos Villar<sup>7</sup>, fueron seleccionados 13 estudios con 4229 participantes (seis ECA<sup>1</sup>, n = 1096, cinco ECA de riesgo intermedio de sesgo, un ECA de alto riesgo de sesgo, cuatro estudios no aleatorizados, n = 1639 y tres estudios observacionales, n = 1494) que recibieron diferentes drogas tripanocidas, se concluye que a pesar de la evidencia de que el

---

<sup>1</sup> ECA: Ensayo clínico aleatorizado

tratamiento indicado produjo resultados positivos en relación a puntos finales "parasitológicos", la baja calidad y la inconsistencia de los datos para los resultados importantes para el paciente en cuanto morbi mortalidad evolutiva, deben ser tratados con precaución. Se analizó también que aproximadamente uno de cada cinco pacientes tratados abandonó el tratamiento y uno de cada 40 tuvieron una reacción grave (necesidad de hospitalización, tratamientos adicionales o interrupción del tratamiento).

En otro metanálisis publicado en 2009 que analizó exclusivamente la respuesta al benznidazol<sup>8</sup> se localizaron 696 estudios sobre tratamiento etiológico de la Enfermedad de Chagas, de los que se descartaron 671 por no ser originales, haberse realizado en animales, ser revisiones, versar sobre infección congénita, no utilizar benznidazol o no ser comparativos, entre otros motivos. Finalmente fueron seleccionados nueve. Los autores decidieron incluir los estudios observacionales en su metanálisis debido a que casi toda la información disponible en adultos, y sobre la que se basan buena parte de las recomendaciones sobre el tratamiento de la fase crónica, proviene de este tipo de diseño.

El punto final primario de este metanálisis fue la respuesta al tratamiento (serológica, parasitológica o clínica), tal y como fue definida en cada estudio, para determinar si el efecto del benznidazol (en comparación con placebo o no tratamiento) era consistente en la fase crónica de la enfermedad. La respuesta clínica también se analizó ya que es este el objetivo del tratamiento: la no progresión y la cura, mientras que la respuesta serológica y parasitológica podrían considerarse marcadores subrogados de la misma. De estos estudios, solamente tres eran ensayos clínicos dos de los cuales se realizaron en niños. El seguimiento fue bastante diferente, abarcando desde 12 meses hasta 24 años (mediana 4 años). Todos los pacientes estaban en fase crónica, precoz o tardía, y en algún estudio con afectación visceral. La dosis de benznidazol que se administró con más frecuencia fue de 5 mg/kg/día (rango 4-10 mg). La respuesta se midió habitualmente por medio de la negativización de la serología (cinco estudios) o de las pruebas parasitológicas, xenodiagnóstico, hemocultivos o reacción en cadena de la polimerasa (tres estudios). **Sólo en uno de los estudios analizados, el estudio observacional de Viotti y col. se recogieron los eventos clínicos como desenlace primario.** No obstante, en el análisis conjunto de todos los desenlaces primarios se usó la tasa de respuesta serológica para mantener la consistencia del efecto.

Una de las limitaciones que los autores señalan, la constituye el hecho comentado de que la mayoría de los puntos finales estudiados son marcadores subrogados del evento de interés (serológicos o parasitológicos), en relación al desarrollo de complicaciones clínicas. La negativización de los mismos no se ha validado sólidamente con el curso clínico de la enfermedad, en la cual como máximo el 30-40%

de los sujetos crónicamente infectados desarrollarán enfermedad orgánica.

En resumen, existe mucha incertidumbre sobre la eficacia del tratamiento con benznidazol en la fase crónica tardía de la Enfermedad de Chagas. Esta incertidumbre es aún mayor en los individuos asintomáticos o en aquellos mayores de 50 años, donde el balance entre los beneficios y los riesgos no parece tan favorable: por un lado la toxicidad es mayor, y por otro, si no han presentado síntomas probablemente no lo hagan tras más de 30 años de latencia. Aunque en general los datos apuntan a un beneficio del tratamiento con benznidazol, éste podría ser marginal.

Esto es lo que marcan las evidencias hasta ahora publicadas.

En el marco de este análisis, quizo conocerse cuál es la conducta de los médicos cardiólogos, a quiénes mayoritariamente acuden los pacientes a los que se detecta serología reactiva para la enfermedad, frente al tratamiento parasiticida. Para ello, desde una semana previa a la publicación de este editorial se habilitó en el sitio de la Sociedad Iberoamericana de Cardiología (SIAC) una sencilla encuesta que inquirió sobre si **¿El Chagas tiene cura?**<sup>9</sup>. Se partió de la hipótesis de suponer que quiénes respondieran que **SI**, seguramente indicarían benznidazol a los pacientes y quiénes respondieran que **NO**, no lo harían.

Y sorprendentemente, a pesar que la evidencia hasta ahora publicada como fue comentado indica incertidumbre respecto al rol que potencialmente jugaría la eliminación del T cruzi en la evolución a largo plazo, aproximadamente el 50% de los colegas que aceptaron responder la encuesta, eligen prescribir benznidazol.

Es muy posible que en tal elección, a pesar que posiblemente ningún médico abdicará teóricamente de las enseñanzas de la Medicina Basada en la Evidencia, a la hora de traducir estos postulados en conducta clínica, muy posiblemente se impongan concepciones procedentes de la Medicina Basada en la Experiencia (personal), lo cuál es todo un desafío para las Sociedades Científicas y las autoridades sanitarias a la hora de concebir las necesarias Guías de Práctica Clínica cuyas recomendaciones sólo debieran fundarse en sólidas evidencias, de las que se carecen hasta la fecha.

---

<sup>1</sup> <http://www.msal.gov.ar/images/stories/ryc/graficos/0000000152cnt-06-guia-nociones-generales-chagas.pdf>

- 
- <sup>2</sup> [http://buscon.rae.es/drae/?type=3&val=enfermedad&val\\_aux=&origen=REDRAE](http://buscon.rae.es/drae/?type=3&val=enfermedad&val_aux=&origen=REDRAE)
- <sup>3</sup> <http://www.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/230000-234999/233808/norma.htm>
- <sup>4</sup> Doval, H y Tajer, C. Evidencias en Cardiología. 7<sup>o</sup> Edición. Editorial Atlante, 2013, Cap. 17
- <sup>5</sup> Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, Avezum A, Connolly SJ, Sosa-Estani S, Rosas F, Yusuf S 2008. BENEFIT investigators. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J* 156: 37-43.
- <sup>6</sup> Villar JC, Perez JG, Cortes OL, Riarte A, Pepper M, Marin-Neto JA, Guyatt GH. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD003463. DOI: 10.1002/14651858.CD003463.pub2.
- <sup>7</sup> Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. Cochrane Database Syst Rev 2002;CD003463.
- <sup>8</sup> Pérez-Molina JA, Pérez-Ayala A, Moreno S, y col. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. *Journal Antimicrob Chemother* 2009;64(6):1139-47.
- <sup>9</sup> [http://www.siacardio.org/casos.asp?xID=1153&xRootContinue=\\*](http://www.siacardio.org/casos.asp?xID=1153&xRootContinue=*)