

# **Chagas y posaconazol: potenciales efectos arritmogénicos - 2010**

**Dr. Jorge Yanovsky (QEPD)**

El debate instalado por Edgardo Schapachnik al preocuparse, preguntarse y preguntar sobre los potenciales efectos arritmogénicos del posaconazol, en pacientes chagásicos en los que ya existe o podrían existir trastornos en la repolarización, expresados estos por prolongaciones en el QT y alargamiento en su dispersión, puede devenir en una oportunidad mas que favorable para prestar máxima atención a las manifestaciones disautonómicas de gran prevalencia entre los infectados por T. cruzi.

La anterior afirmación no tiene la mas mínima intención de un cuestionamiento de la droga. Todo lo contrario, se trata de destacar que el interés y el compromiso puesto de manifiesto en Chagas por gigantes de la industria farmacéutica, como Pfizer y Merck que sponsoraron el muy reciente suplemento de “Nature”, exclusivo para esta enfermedad, y que soporta el lanzamiento de la fase II en la investigación del posaconazol, bien podría incorporar a sus criterios de curación, los propios fenómenos disautonómicos - arritmogénicos que, bien sistematizados y normatizados podrían ser la principal herramienta de prevención de riesgo en el suministro de la droga.

Simultáneamente podría devenir en el principal logro, histórico clínico, en esta tripanosomiasis sentando bases de medición rigurosa sobre le evolutividad de la disautonomia, que aparece muy precozmente y que constituye significativamente el sustrato del evento mas grave en el curso de la infección. Se trata de la instalación de arritmias intempestivas que derivan en “Muerte súbita” en el 60/70% de los fallecidos

por la infección. Esto ocurre aún no habiendo en mucho de ellos signos de patología clínicamente detectable, siguiendo los protocolos tradicionales.

En última instancia se trata de destacar que en el camino de poner en evidencia, el poder parasiticida del fármaco que genera justificadas expectativas de cura infecciosa, será insoslayable, como puso de manifiesto con solvencia Janis Lazdins, atender a los intereses de los infectados y al de los interrogantes clínicos que subyacen en las preocupaciones admitidas por Urbina y Morillo.

En este orden de cosas y siempre con una intencionalidad promotora del desarrollo de la fase II sostengo que será de importancia tener presente, no solo las sinergias arritmogénicas con otras drogas, como cautelosamente alerta el prospecto que acompaña al medicamento, sino con otros mediadores con incidencia en el balance autonómico como son los anticuerpos contra receptores muscarínicos (anti M2). Estos con activa incidencia en la repolarización, como fue mostrado por el Grupo de Carvahlo y el de Mitelman están presentes con una prevalencia del orden de 30% de los infectados.

Aún son incipientes los estudios que permiten teorizar sobre el rol de estos anticuerpos en la evolución de la patología, pero como bien decía Pasteur **“Las buenas observaciones perduran, las teorías cambian”**. El grupo de Mitelman que evaluó 108 parasitados asintomáticos y asignológicos tradicionales, encontró que los anti M2 están concentrados entre los parasitados con prolongación en la dispersión de QT. **Un 95% de estos** tienen niveles significativamente altos de anti-M2.

Mirado a la inversa, un 50% de los que tienen anti-M2 tienen prolongada la dQT. El Grupo de Borda en los trabajos primigénicos describiendo la existencia del anti-M2 ya demostraron que se encontraba asociado en un 90% con los infectados que revelaban signos de disautonomía. En síntesis la tendencia sería que si la prevalencia de los anti-M2 es de aproximadamente un 30% promedio de la población infectada y un 50% de

ellos tiene dQT mayor a 65/70 ms, la prevalencia de esta propensión arritmogénica estará instalada en un 15% de los parasitados. Ello con tendencia a crecer etáreamente.

La aparición de los anticuerpos contra receptores muscarínicos es simultánea con los anticuerpos contra diversos antígenos del parásito y en infecciones recientes la desaparición de ambos por efecto del benznidazol sería **simultánea** como lo señaló el Grupo de Freilij. En el estudio sobre prevalencia de los anti-M2, en poblaciones infantiles que hemos llevado a cabo sobre 357 infantes infectados junto con Andrés Ruiz y Ana María De Rissio del Instituto Nacional de Parasitología Fátala Chaben, se pudo establecer que estos anticuerpos aparecen ya en niños menores de un año (9 meses) y entre 1-7 años la frecuencia con que se lo detecta es del orden del 20% y llegan al 30/35%, entre 8/15 años de edad. En niños menores de 15 años, la acción terapéutica del benznidazol parecería ser efectiva sobre los anti-M2. En una parte de los infectados estos anticuerpos se negativizan junto con los detectados con el antígeno flagelar F29. Esto ocurre sin que otros anticuerpos contra el parásito hayan desaparecido (comunicación personal de Andrés Ruiz y Ana María De Rissio). Estos datos promueven aspiraciones más abarcativas sobre criterios de curación en Chagas, habida cuenta que los anti receptores muscarínicos podrían ser inicialmente una respuesta a un estímulo exógeno y en el tiempo, podrían derivar en una estimulación endógena, promovida por epitopes similares de los receptores del sujeto parasitado. Los auto anticuerpos resultantes podrían no desaparecer, entonces, con la esterilización parasitaria.

Hasta ahora no existe ningún estudio, en pacientes crónicamente infectados y tratados, sobre la evolución de los anti-M2. Al presente resultaría de extremo interés verificar la evolución de los anti-M2 en la Seroteca del Benefit. Ofrecemos al Dr. Carlos Morillo sin cargo, todo el reactivo necesario. El que estamos elaborando se encuentra normatizado sobre la base de emplear una selección antigénica de base funcional. En la ELISA que utilizamos la molécula reactiva que adherimos al soporte para capturar y revelar los anti-M2 es seleccionada por su poder inhibitor sobre la aptitud agonista muscarínica de los sueros de pacientes infectados que la revelan. Este es el resultado de

una iniciativa conjunta con el Grupo conducido por los Dres. Leonor y Henry Borda que fueron quienes describieron la existencia de los anti-M2 y el que mayor acumulación de publicaciones internacionales han producido sobre la cuestión, especialmente en investigación básica. El resultado de esta estrategia diagnóstica fue patentado y el reactivo lo está produciendo regularmente el Laboratorio Lemos.

Es de destacar que el Grupo de Carvalho demostró que los anti-M2 presentes en los sueros de los infectados, cuando son profundidos en corazón aislado de conejo, provocan una prolongación del QT en linealidad con el nivel de alargamiento de la dQT de los pacientes de los cuales proviene. Este efecto es inhibido por la atropina.

La funcionalidad “agonista” de los anti-M2 nos está indicando que los respectivos anticuerpos tienen una actividad “inmunofarmacológica” pero el Grupo de los Borda demostró simultáneamente que tienen secuenciadamente una propiedad desensibilizante de los receptores y también una propiedad depletoria de los mismos.

Sin proponer ninguna teoría “redonda” quisiera esbozar algunas conexiones entre los fenómenos descritos y otros que se pueden poner en evidencia en los pacientes chagásicos (Pasteur señaló que las teorías cambian, pero no dijo que no se podía elucubrar teorías, después de todo son puentes hacia el futuro).

Es sabido que la población de receptores M2 es sustantivamente mayor en la aurícula que en los ventrículos. El poder agonista de los anticuerpos, aunque después sean desensibilizantes y destruyan receptores, encuentra en la aurícula un sustrato mas favorable para ejercitar los efectos esperados de la acción muscarínica. En el ventrículo la situación no es la misma. La eventual eliminación de los receptores M2 puede conducir a una exaltación de la acción adrenalínica por falta de feed-back o lo que sería mas relevante aún, un efecto sobreadrenérgico por acción de la propia acetilcolina.

Buscaccio y otros ya expusieron en la década del 60 (como es información antigua, será la única bibliografía que referiré en este escrito) que la acetilcolina tendría dos clases de

actividades según la concentración y la localización en que ejercitan su acción. A bajas concentraciones sería de tipo muscarínico, especialmente en la aurícula a mayor concentración o por bloqueo de receptores tendría una acción de tipos noradrenalinico, especialmente en el ventrículo. Esto es lo que podría promover la arritmogénesis ventricular, mediando “vaso espasmos paradójales” como los que se obtienen en los vasos en los que se sospecha disfunción endotelial.

Los Grupos de Aquatella en Venezuela de Perez Baliño en la Argentina y de Marin Neto en Brasil han puesto en evidencia defectos de flujo coronario en pacientes chagásicos, sin ninguna evidencia de alteración electrocardiográfica previa, por el llamado efecto “paradojal” de la acetilcolina o apremios intensos de efecto estimulativo parasimpático como mantener el puño en hielo por varios minutos.

Las cuestiones mas arriba expuestas no son mas que la punta del “iceberg” de lo que deberíamos perfeccionar en la evaluación clínica de los infectados por T.cruzi. Este es el significativo aporte que realizó recientemente el “consenso internacional sobre el período indeterminado”, tanto en su análisis de la situación, sus conclusiones y proposiciones sobre tipos de estudios necesarios de llevar a cabo para completar un examen clínico sólido y serio de los parasitados con T. cruzi. Este consenso estuvo conducido y coordinado por los Dres. Mordini y Mitelman.

En la misma orientación Marin-Neto y Anis Rassi Jr. señalaron recientemente: **En especial, existe una clara necesidad de trabajos de investigación concertados para asegurar un progreso científico mas eficaz y constante hacia la obtención de un conocimiento mejor de los aspectos fisiopatológicos y sus consecuencias clínicas y pronósticas..... Los investigadores deben intentar responder a la pregunta crucial de si la disautonomía cardiaca tiene una influencia pronóstica en esos pacientes o no.**

El ensayo en fase II del posaconazol, su poder parasiticida experimental y su potencial aptitud curativa parasitaria no puede ser inhibida por potenciales efectos adversos. Se

necesita un protocolo que contemple caso por caso los alcances del beneficio terapéutico en relación a eventuales riesgos. Simultáneamente todos deberíamos colaborar a que el esfuerzo que va a encarar Merck que mas que económico será afrontar con valentía los riesgos, se encuentre acompañado de una contención llevada a acabo entre todos. Esto significa **objetivar** el conocimiento mas amplio que se está produciendo, en relación a la clínica de la enfermedad, para cuantificar la potencial adversidad.

En orden a lo anterior, sería de interés universal, no solo para Chagas, que como resultado de los protocolos de investigación para esta fase II del posaconazol como señalé al inicio, se perfeccione la sensibilidad, reproducibilidad y la aptitud democratizable de las metodologías para detectar y medir los fenómenos desautonómicos. Esto dará herramientas que además de proteger al protocolo de cuestionamientos intuitivos sobre eventuales riesgos, traería enormes efectos benéficos en la evaluación de la evolución de la patología disautonómica.

Con estas apreciaciones es que inicié lo hasta ahora expuesto, al sostener que el debate instalado por Edgardo Schapachnik podría resultar paradójicamente promotor de un enorme beneficio para los parasitados. Se trata de asumir que el protocolo para el ensayo clínico del posaconazol no solo sea cauteloso-cuidadoso, sino y por sobre todo con el apoyo comprometido de Merck y de todo el sistema volcado al conocimiento clínico de la enfermedad, un protocolo ambicioso, ampliando los objetivos de los criterios de curación a aquellos mas sensibles clínicamente y de interés médico mas inmediato: **poner bajo control la disautonomia y sus efectos mas perversos.**