



## Eficacia del Tratamiento con Benznidazol en Chagas Crónico y Arritmias Ventriculares Complejas



**Miguel A. Auteri \***

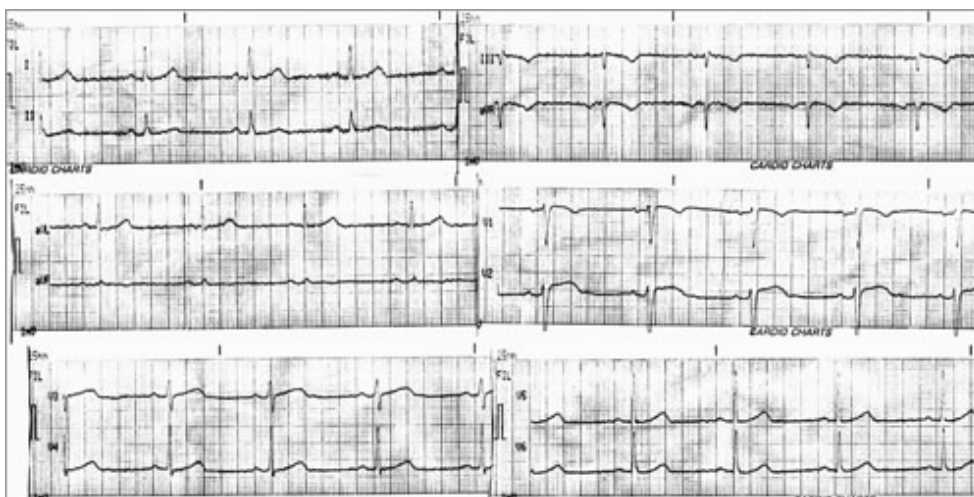
Consultorios de Cardiología, Atención Privada en Salud  
APRISA.  
Charata, Chaco, Argentina.



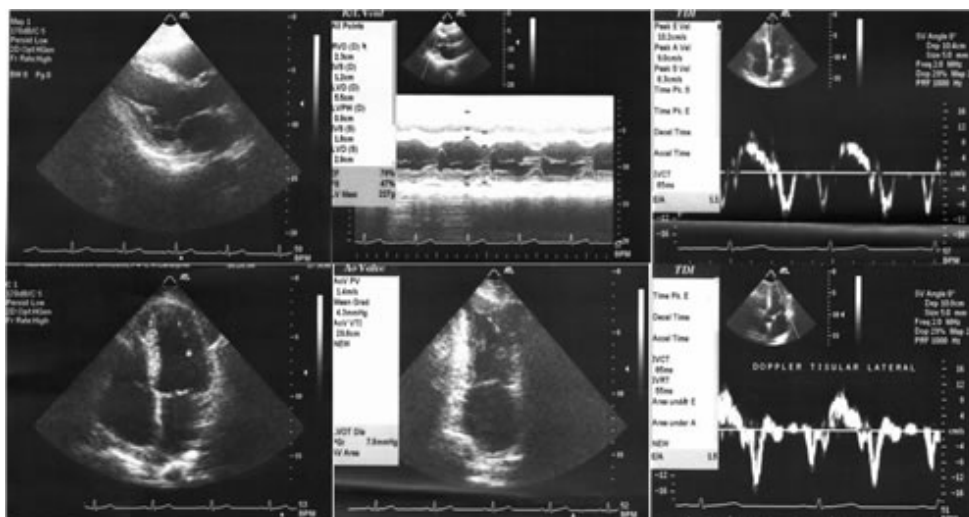
**Ariel E. Pitzus \***

Consultorios de Cardiología, Atención Privada en Salud  
APRISA.  
Charata, Chaco, Argentina.

Paciente de 44 años de edad, ex tabaquista, deportista, sin antecedentes familiares ni personales de relevancia, sólo vivió en zona rural hasta los 9 años, consulta por episodio sincopal de esfuerzo durante partido de fútbol. Exámen general y cardiovascular normal, ECG Ritmo sinusal Trazado Normal (**Figura 1**), Rx de torax normal, Ergometría máxima negativa, Ecocardiograma doppler normal (**Figura 2**), Holter normal, Laboratorio general sin particularidades. Es asumido de origen vasovagal.



**Figura 1.** ECG de 12 derivaciones

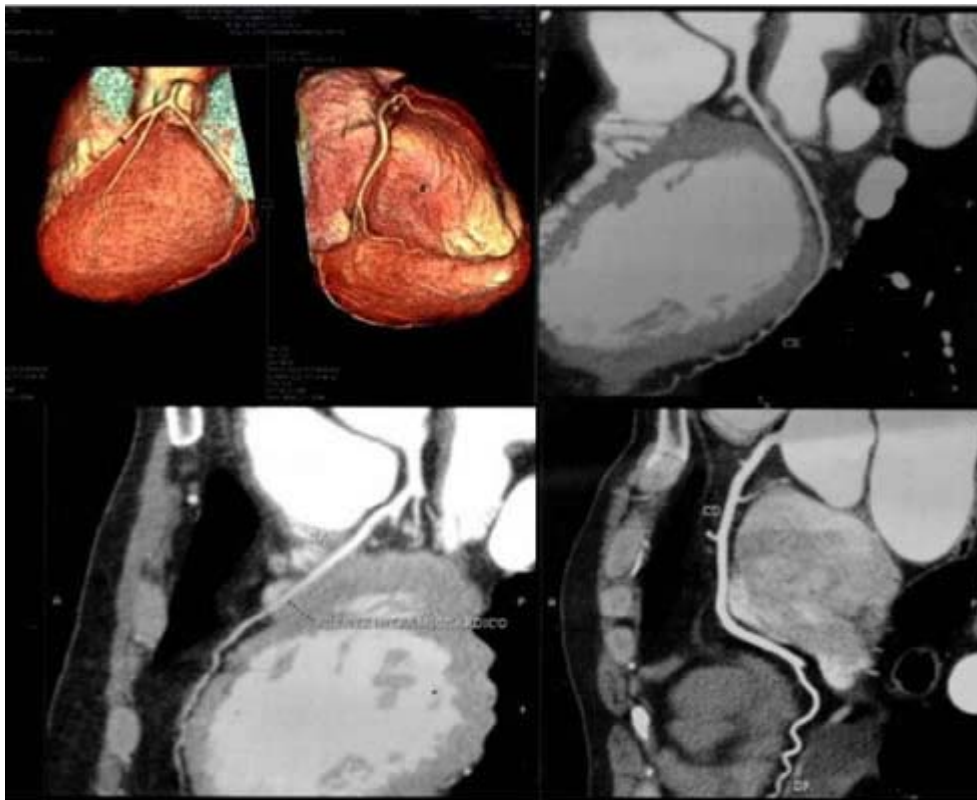


**Figura 2.** Ecocardiograma doppler color y doppler tisular normal

Posteriormente nuevos episodios presincoales todos asociados al esfuerzo o recuperación inmediata. ECG normal y ergometría máxima negativa. Holter de 24 hs que evidencia episodios frecuentes de TV monomórfica sostenida (**Figura 3**) y gran densidad de extrasístoles ventriculares polimórficas y formas complejas. Se medica con nadolol. Angiotomografía multislice coronaria sin evidencias de enfermedad coronaria. (**Figura 4**)



**Figura 3.** Holter con episodio de taquicardia ventricular monomórfica sostenida (sintomática).



**Figura 4.** AngioTC Multislice coronaria

Laboratorio general y hormonas tiroideas normales. Serología para Chagas por HAI (+) 1/512, Elisa reactiva. Se agrega amiodarona. Persisten palpitaciones frecuentes y episodios presincoales. Se decide tratamiento antiparasitario con benznidazol 5 mgs/kgs/día durante 60 días con muy buena tolerancia. Evolución: Asintomático. Serología al año HAI (+) 1/32 IFI (+) 1/64. Holter negativo para arritmias. Serología a los 3 años HAI (no reactiva) Elisa (no reactiva) Ecocardiograma normal (ver video) Holter libre de arritmias. Paciente asintomático.

#### **Video de ecocardiograma Doppler Actual**

#### **Revisión**

La enfermedad de Chagas a 100 años de su descubrimiento por el Dr. Carlos J R das Chagas sigue siendo en la actualidad uno de los problemas mas grandes de salud de Latinoamérica y una de las causas de mayor morbimortalidad, ocupando el tercer lugar después de la Malaria y la Esquistosomiasis.

Se calcula que existen aproximadamente entre 90 y 100 millones de personas que están expuestas al riesgo de padecer

esta enfermedad. De estas, unas 18 millones se encontrarían infectados y entre un 25 y 30% desarrollarían algún tipo de afección cardíaca seria, que según datos de la OMS y la OPS es la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca (IC) y muerte súbita (MS) en todo el mundo. Aproximadamente surgirían unos 220000 nuevos casos al año, siendo la Miocardiopatía Chagásica Crónica (MCC) la causa de 45000 a 50000 muertes al año. [1-4]

Se estima que en la Argentina existen aproximadamente 2.500.000 infectados, de los cuales unos 600.000 tienen manifestaciones clínicas de la enfermedad. Además existirían 300.000 niños menores de 15 años infectados lo que representa aproximadamente un 3,4% de la población total de los niños de esa edad. [5]

El porcentaje de individuos infectados que desarrollan lesiones cardíacas en forma crónica varían según las zonas, edad, tiempo de exposición en áreas endémicas, números de reinfestaciones, nivel socioeconómico, tiempo de evolución de la infección y estado de nutrición. De acuerdo a trabajos realizados por Storino y col. sobre un total de 910 pacientes, los chagásicos con alteraciones electrocardiográficas sin compromiso radiológico representaron el 33% de la población en estudio y a su vez en este grupo, De Rosa y col. demostró por eco bidimensional que un 46,6% presentaba alteraciones del ventrículo izquierdo y que en el 80% de los casos se manifestaba con el aumento del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. Los enfermos con MCC se presentan por arriba de los 40 años siendo el pico máximo de prevalencia a los 45 años de edad. [1,5]

Hasta el momento no se ha dilucidado cual es el mecanismo exacto que conduce al daño cardíaco crónico. Una compleja interrelación husped-parásito hace que el infectado chagásico permanezca en la fase indeterminada de por vida o evolucione hacia la condición de enfermo chagásico crónico.

Basado en investigaciones en modelos animales y humanos se postulan 4 mecanismos posibles: la disautonomía, la teoría microvascular, el daño miocárdico por efecto directo del parásito y el fenómeno inmunológico. Si bien la disautonomía y el daño de la microcirculación son particularidades prominentes de la MCC, estas distan de ser los mecanismos fundamentales existiendo en la actualidad mayor evidencia de un daño ocasionado por la presencia del parásito con un bajo pero persistente grado de infección sistémica asociado a una reacción autoinmune secundaria. [6]

Las manifestaciones iniciales de la MCC y por consiguiente el final de la etapa indeterminada, está determinada por la aparición de las alteraciones electrocardiográficas. En distintos estudios de seguimientos clínico de pacientes chagásicos se halló una incidencia anual de trastornos electrocardiográficos entre 2,4% y 4,4%. [1]

Las anomalías electrocardiográficas más comunes son el BCRD, el HBAI, extrasístoles ventriculares, cambios en el ST-T, la bradicardia sinusal, ondas Q anormales y complejos QRS de bajo voltaje. La combinación de BCRD y HBAI es muy típica en la MCC. Extrasístoles ventriculares complejas, frecuentes, incluyendo duplas, corridas de TVNS son un hallazgo común en el HOLTER y en los test de Stress. Las extrasístoles ventriculares se correlacionan con la severidad de la disfunción ventricular pero también pueden ocurrir en pacientes con función preservada. Episodios de TVNS son vistos en 40% de pacientes con anomalías leves de la motilidad parietal y virtualmente en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca la cual es más frecuente que en otras miocardiopatías. [7]

La presencia de aneurisma del ápex del VI con adelgazamiento de la pared o sin él se observa en el 47% de los pacientes con MCC y en este grupo la incidencia de TVNS es del 68% y del 32% de TVNS. [8]

Los mecanismos propuestos en la etiopatogenia de las arritmias ventriculares están expuestos en la **Figura 5** (\*).



**Figura 5.** (\*) Tomada de Serra, José L. "Arritmias en cardiopatía Chagásica" 6to congreso virtual de cardiología por Internet

Las taquiarritmias ventriculares en el marco de la MCC representan una de las complicaciones más serias y difíciles de tratar. La mayor prevalencia de muerte súbita en estos pacientes se asoció a la presencia de baja fracción de eyección, aumento del diámetro de fin de diástole del VI y desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva CF III-IV siendo la sobrevivida < al 30% a 4 años. [9-12] En contraste con estos estudios la ocurrencia de arritmias ventriculares complejas en ausencia de cardiopatía severa (Fey > 30%) tiene una baja incidencia de recurrencia y MS. [13] En un seguimiento a 10 años en individuos con antec de MS y/ o TVNS, realizado por Giniger y col se observó una mortalidad del 38% para pacientes con DDVI > 60 mm y del 5% cuando el DDVI era inferior. [14]

Es conocido que el desarrollo de arritmias ventriculares durante el esfuerzo en pacientes sin cardiopatía tienen buen pronóstico [15]. En series de pacientes coronarios se ha encontrado asociación entre el desarrollo de arritmias ventriculares desencadenadas por el ejercicio y la presencia de deterioro de la función cardíaca y enfermedad coronaria significativa.

[16,17]

Existe en la literatura escasa evidencia sobre la importancia pronóstica de la presencia de arritmias ventriculares durante el ejercicio en la MCC, sin embargo en el 30% de los pacientes la TVS se desencadena o agrava por el aumento del tono simpático. [8] En el estudio de de Paola y col . que incluyó 64 pacientes portadores de MCC con fracción de eyección conservada, se evaluó con ergometría el valor pronóstico del desarrollo de TVS y NS durante el esfuerzo, observando en un seguimiento a 2 años que el grupo que presentó arritmias ventriculares complejas tuvo una mayor incidencia, estadísticamente significativa, de muerte súbita. [18]

Con respecto al tratamiento la mayoría de las drogas antiarrítmicas evaluadas no han demostrado ser eficaces en el control de las recurrencias y prevención de MS. En los estudios de Rosebaum y col y Haedo y col, la amiodarona fue capaz de disminuir los eventos arrítmicos en un seguimiento a 26 meses. [19,20]

En pacientes tratados con Amiodarona en forma empírica la MS fue del 0%, 4% y 11% a 12, 24 y 36 meses, con una recurrencia de TVS del 30% en los pacientes en CF I y II de la NYHA, en contraste con el 100% de los que tenían CF III y IV cuya mortalidad fue del 80% y de esta la mitad fue súbita.

La estrategia de selección de drogas antiarrítmicas guiadas en forma invasiva pareciera ser otra elección razonable para pacientes sintomáticos con TV.

Otras opciones no farmacológicas incluyen la ablación con catéter, la cirugía de taquicardia ventricular y el implante de CDI el cual constituye una alternativa en prevención secundaria siendo de elección frente al fracaso de la amiodarona, no solo por su alta eficacia en tratar el evento arrítmico (TV,FV) sino también por su capacidad de soporte como marcapaso en los trastornos de conducción [8].

En cuanto al tratamiento antiparasitario con benznidazol en la fase crónica, 2 estudios prospectivos, randomizados doble ciego controlados con placebo en niños entre 6 y 14 años lograron en un seguimiento de 3 a 4 años la negativización de la serología en un 60%, considerado este uno de los criterios de curación. [21]

En un seguimiento a 8 años de 131 pacientes adultos y jóvenes tratados y 70 no tratados con benznidazol, Viotti y col evidenció una evolución electrocardiográfica desfavorable en el 30% en controles vs 4,2% en los que recibieron la droga (p <0.05), diferencia que persistió aun en los que mantuvieron serología reactiva; el deterioro clínico fue mayor en los no tratados (17% vs 2,1%) y la serología se volvió negativa en un número significativo de pacientes tratados (19,1% vs 6%) concluyendo en un posible efecto protector del benznidazol. [22]

El mismo autor publicó en el año 2006 un nuevo estudio prospectivo que muestra resultados similares en cuanto al beneficio del tratamiento tripanomicida en la prevención de la progresión clínica en pacientes portadores de MCC sin insuficiencia cardíaca. Este estudio fue no randomizado, no ciego que reclutó entre 1984 y 2001; 566 pacientes entre 30 y 50 años de edad con 3 reacciones serológicas positivas. Se administro benznidazol 5 mg/kg de peso durante 30 días a 283 de ellos comparándolo con otro grupo de 283 sin tratamiento. El punto final 1río fue muerte y empeoramiento de la condición clínica según la clasificación de Kuschner y el 2río nuevas alteraciones electrocardiográficas y modificaciones en la serología. En un seguimiento a 10 años se observó empeoramiento de la condición clínica en 14% de los no tratados y 4% en el grupo tratado ( P.- 0,002) siendo la mortalidad del 4,2% de los primeros vs el 1,1% de los segundos, pero sin diferencias significativas cuando se ajustaron los datos a la fracción de eyección del VI. Las nuevas alteraciones electrocardiográficas fueron del 5% en los tratados vs 16% de los controles (p 0.001), y es de destacar que el desarrollo de TV sostenida y no sostenida fue del 4% vs 0% en no tratados y tratados (p 0.001). La negativización de la serología fue significativamente mayor en el grupo tratado. [23]

Sin embargo otros autores no coinciden con estos hallazgos y cuestionan el beneficio del tratamiento antiparasitario en esta etapa basándose en la aparente ausencia del parásito en las lesiones inflamatorias miocárdicas, la presencia de respuesta autoinmune, una baja tasa de parasitemia, la dificultad en la evaluación de la eficacia terapéutica y la necesidad de un seguimiento prolongado. [24,25]

Un reciente metaanálisis revela que la eficacia del tratamiento etiológico en la infección crónica es dudosa aunque los datos apuntarían a un posible pero marginal efecto beneficioso. [26]

En la actualidad un grupo de expertos recomienda que el tratamiento con drogas antitripanosomiales en la fase crónica debería ser ofrecido a todos los adultos entre 19 a 50 años sin cardiomiopatía chagásica avanzada y en aquellos que puedan estar bajo situación de inmunosupresión, mientras que en los mayores de 50 años sería considerada opcional [27,29]. (Ver **Tabla 1**)

	Risk factor			Treatment
	NYHA class III or IV	Left ventricular systolic dysfunction (echocardiography) or cardiomegaly (chest radiography), or both	Non-sustained ventricular tachycardia (24-h Holter monitoring)	
Very high	Present*	Present	Present	ACE inhibitor, spironolactone, amiodarone, diuretics, digoxin, $\beta$ blocker, cardiac transplant, possibly treat with an implantable cardioverter defibrillator
High	Absent	Present	Present	ACE inhibitor, amiodarone, diuretic, $\beta$ blocker, possibly treat with an implantable cardioverter defibrillator
Intermediate	Absent	Present	Absent	ACE inhibitor, $\beta$ blocker, diuretic, possibly treat with an antiparasitic drug
Intermediate	Absent	Absent	Present	Possibly treat with amiodarone and an antiparasitic drug
Low	Absent	Absent	Absent	Possibly treat with an antiparasitic drug

NYHA—New York Heart Association. ACE—angiotensin-converting enzyme. \*Nearly all patients with Chagas heart disease in NYHA class III or IV also have left ventricular systolic dysfunction on echocardiogram and non-sustained ventricular tachycardia on 24-h Holter monitoring. †If clinically tolerated. ‡For selected patients.

Table 4: Stratification of risk of death associated with Chagas heart disease and recommended treatment.

**Tabla 1.** Stratification of risk of death associated with Chagas heart disease and recommended treatment.

Por último, se halla en la etapa final de reclutamiento el estudio BENEFIT, que representa el primer estudio multicéntrico,



randomizado doble ciego y controlado con placebo que clarificará el rol de la terapia antiparasitaria con benznidazol en prevenir el desarrollo y progresión de la enfermedad, así también como la muerte de origen cardíaca en pacientes con MCC en un seguimiento promedio a 5 años [28].

Para concluir, nuestra interpretación del caso en estudio, es que se trataría, habiéndose descartado la enfermedad coronaria como factor etiológico por ATC multislice, de un paciente portador de MCC sin evidencia de daño cardíaco estructural y funcional que desarrolla síncope trío a arritmias ventriculares graves durante el esfuerzo. Hubo escasa respuesta a las drogas antiarrítmicas y un aparente beneficio en cuanto a la evolución clínica, electrocardiográfica y serológica con el tratamiento antiparasitario, lo cual puede sustentarse en alguno de los hallazgos citados anteriormente y podrían ser reafirmados por el estudio BENEFIT actualmente en curso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ruben Storino, José Milei: Enfermedad de Chagas. Editorial Doyma Argentina. División Mosby, 1994.
2. Mauricio Rosembaum, Marina Vallaza, Ines Ferrari. Cardiopatía Chagásica. Cardiología 2000 de Bertolasi. Tomo 4, Fascículo 5 Capítulo 40; 3187:3233.
3. Jorge E Mitelman, Luisa Jiménez. Miocardiopatía Chagásica. Un enfoque actual. Biblioteca medica Sanofi-Aventis 2007.
4. Sergio Sosa Estani, Elsa L Segura. Epidemiología y control de la Enfermedad de Chagas. Curso Intensivo de la Enfermedad de Chagas, QCV 2007.
5. Consenso de Enfermedad de Chagas SAC. Rev Argent Cardiol 2002; 70 Suplemento 1
6. Jose Antonio Marin-Neto et.al. Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. Circulation. 2007; 115: 1109-1123.
7. Anis Rassi, José Antonio Marin-Neto. Chagas Disease. Lancet 2010; 375: 1388-402
8. Consenso de Arritmias ventriculares SAC. Rev Argent Cardiol 2002; 70 Suplemento 4
9. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. Circulation. 2007;115(9): 1101-1108.
10. Acquatella H, Cataliotti F, Gomez-Mancebo JR, Davalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. Circulation. 1987;76(3):556-562.
11. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Duran D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. Int J Cardiol. 1994;43 (1):27-38.
12. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. Circulation. 1994;90(6):3098- 3102.
13. Scanavacca MI, Sosa EA, Lee JH, Bellotti G, Pileggi F. Empiric therapy with amiodarone in patients with chronic Chagas cardiomyopathy and sustained ventricular tachycardia. Arq Bras Cardiol. 1990;54: 367-371.
14. Giniger Ag, Retyk EO, Laiño RA y col. Ventricular Tachycardia in Chaga's disease. Am J Cardiol. 1993;72: 939-943.
15. Fleg JL, Lakatta EG. Prevalence and prognosis of exerciseinduced nonsustained ventricular tachycardia in apparently healthy volunteers. AmJ Cardiol 1984;54:762-4.
16. Helfant RH, Pine R, Kabde V, Banka VS. Exercise-related ventricular complexes in coronary heart disease. Correlations with ischemia and angiographic severity. Ann Intern Med 1974;80:589-92.
17. McHenry PL, Morris SN, Kavalier M, Jordan JW. Comparative study of exercise-induced ventricular arrhythmias in normal subjects and patients with documented coronary heart disease. Am J Cardiol 1976;37:609-16.
18. De Paola AA, Gomes JA, Terzian AB, Myamoto MH, Martinez Filho E. Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of sudden death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. Br Heart J. 1995;74:293-295.
19. Rosenbaum M, Posse R, Sgammini H, et al. Comparative multicenter clinical study of flecainide and amiodarone in the treatment of ventricular arrhythmias associated with chronic Chagas cardiopathy. Arch Inst Cardiol Mex. 1987;573:25-330.
20. Haedo AH, Chiale PA, Bandieri JD, Lazzari JO, Elizari MV, Rosenbaum MB. Comparative antiarrhythmic efficacy of verapamil, 17-monochloroacetylalajmaline, mexiletine and amiodarone in patients with severe chagasic myocarditis: relation with the underlying arrhythmogenic mechanisms. J Am Coll Cardiol. 1986;7:1114-1120.
21. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. Am J Trop Med Hyg. 1998;59 (4):526-529.
22. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long term follow-up. American Heart Journal 127: 151-162, 1994.
23. Rodolfo Viotti, MD; Carlos Vigliano, MD;. Long-Term Cardiac Outcomes of Treating Chronic Chagas Disease with Benznidazole versus No Treatment .A Nonrandomized Trial. Ann Intern Med. 2006;144:724-734.
24. Lauria-Pires L, Braga MS, Vexenat AC, et al. Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti-Trypanosoma cruzi nitroderivatives. Am J Trop Med Hyg 2000;63:111-8.
25. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, et al, on behalf of BENEFIT Investigators. Rationale and design of a randomized placebocontrolled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). Am Heart J 2008; 156: 37-43.
26. José A. Pérez-Molina, Ana Pérez-Ayala, Santiago Morenó, M. Carmen Fernandez Gonzalez. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009) 64, 1139-1147
27. Caryn Bern, Susan P. Montgomery, Barbara L. Herwaldt, Anis Rassi et al Evaluation and Treatment of Chagas Disease in the United States: A Systematic Review. JAMA. 2007;298(18):2171-2181
28. Claudio A Muratore, Adrian Baranchuk Current and emerging therapeutic options for the treatment of chronic chagasic cardiomyopathy. Vascular Health and Risk Management 2010;6 593-601
29. Caryn Bern, Antitrypanosomal Therapy for Chronic Chagas' Disease N Engl J Med 2011;364:2527-34.

## Curriculum del Dr. Miguel A. Auteri

- Médico. Facultad de Medicina. UBA 1980.
- Ex residente del Servicio de Cardiología Hospital Nacional Bernardino Rivadavia 1981-1983.
- Especialista Universitario en Cardiología. UNNE.
- Recertificación SAC: 2011 FAC: 2007.
- Ex Presidente de la Sociedad de Cardiología del Chaco. 2007.
- Miembro del Comité de Chagas de la Federación Argentina de Cardiología.
- Médico Cardiólogo de APRISA (Atención privada en Salud) Charata. Provincia de Chaco.

### Curriculum del Dr. Ariel E. Pitzus

- Médico. Facultad de Medicina. UNT 1998.
- Ex residente de Instituto de Cardiología de Corrientes "Juana F. Cabral". 2003
- Especialista certificado por la UNNE.
- Especialista certificado por la Federación Argentina de Cardiología.
- Médico Cardiólogo de APRISA (Atención privada en Salud) Charata. Provincia de Chaco.

### Publicación: Noviembre 2011

Preguntas, aportes y comentarios serán respondidos por el conferencista o por expertos en el tema a través de la lista de **Enfermedad de Chagas**.

Llene los campos del formulario y oprima el botón "Enviar".  
Ver mensajes: [Septiembre](#) - [Octubre](#) - [Noviembre](#)

Preguntas, aportes o comentarios:

Nombre y apellido:

País:

Dirección de E-Mail:

Confirmación Dirección de E-Mail: