

Mesa Redonda

"Temas en debate: Tratamiento parasiticida en la fase crónica. Si o no?"

Dr. Horacio Romero Villanueva
Presidente

Presentación

Nos cabe el honor de presentar a dos excepcionales profesionales, de una gran experiencia en lo referente al Mal de Chagas en general y, particularmente, en un tema de gran actualidad como lo es el de si se debe tratar o no etiológicamente la Enfermedad de Chagas en su período crónico.

El tema sigue siendo motivo de ideas cambiantes en nuestro país, y actualmente existe una polémica que lleva varios años, en parte debido a que los trabajos que tratan el tema adolecen de imprecisiones metodológicas que hacen que las dudas continúen.

Creo que los trabajos que vamos a conocer arrojarán luz sobre este tópico, y nos permitirán eventualmente, si no decidir qué es lo correcto, al menos continuar la discusión basándonos en datos más fidedignos y detallados.

[Terapéutica parasiticida en Chagas crónico](#)
[Enrique C. Manzullo](#)

[Long Term Evaluation of Etiological Treatment of Chagas Disease with Benznidazole](#)
[J. Romeu Cançado](#)

[Tope](#)



Dr. Edgardo Schapachnik
Presidente
Comité Organizador
edgardo@schapachnik.com.ar

Dra. Cristina Evequoz
Presidente
Comité Científico
evequoz@fac.org.ar

Copyright CETIFAC
Bioingeniería UNER
cetifac@fac.org.ar

Terapéutica paraciticida en Chagas crónico

Enrique C. Manzullo

Creemos conveniente comenzar recordando antiguos pero vigentes conceptos infectológicos: Todo organismo superior vive en un medio, donde la posibilidad de una agresión microbiana es constante. Debe, sin embargo, preservar su homeostasis, es decir mantener su normal funcionalismo basal.

Ante un intento de parasitismo, ocurren entre germen y huésped, una serie de interacciones, cuyo resultado puede ser que el primero pueda desarrollarse y sobrevivir, o por el contrario, que esto pueda ser evitado. En esta relación, ambos utilizan distintas estrategias, adaptando el huésped las suyas a las características y propiedades del agresor, tales como: la forma de ingreso al organismo, el tipo de desarrollo, intra o extracelular, liberación o no de toxinas, etc. Puede expresarse con la siguiente ecuación:

$$\text{INFECCION} = \text{GERMEN (microorganismo)} / \text{TERRENO (huésped)}$$

Esta fórmula puede ser desarrollada así:

$$\text{INFECCION} = \text{PP. AT'. AT". PA.} / \text{E. S. TP. R. EC.}$$

El resultado de la infección está dado por las cualidades del germen (en nuestro caso Trypanosoma) y también por las características del huésped o terreno (puestos en el denominador)

PP = Velocidad de reproducción o poder patógeno.

AT' = Acción tóxica primaria o exotoxinas.

AT" = Acción tóxica secundaria o endotoxinas.

PA = Poder alergógeno. E = Edad S = Sexo TP = Taras previas R = Raza EC = Enfermedades concomitantes.

Con todas estas interacciones tenemos varios probables resultados:

A - la muerte del germen, sin secuelas para el huésped

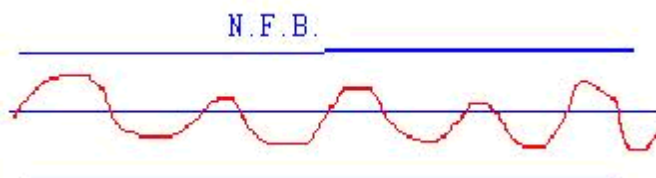
B - la muerte del huésped

C - la muerte del germen, con secuelas para el huésped

D - distintos tipos de convivencia en un equilibrio inestable donde una modificación, puede alterar más aún el equilibrio y llevarlo a la muerte.

Por eso es que se jerarquiza la posible existencia de enfermedades concomitantes, ya que aún no siendo cardioactivas per se, pueden modificar la evolución de la cardiopatía.

Serra Peralba gráfica todo esto con mucha claridad. El ser humano transcurre su vida cumpliendo lo que este autor llama "normal funcionalismo basal". ([Figura 1](#))



Para hacerlo tiene una cierta elasticidad, de tal forma que sufre continuas ondulaciones, obligado por el medio, pero sin apartarse de aquellas funciones que le son vitales.

Cuando el organismo es agredido pueden ocurrir las siguientes alternativas:

A) Luego de triunfar sobre la agresión, queda durante un tiempo variable, desestabilizado en sus funciones orgánicas, siendo éste un período obviamente vulnerable (respuesta oscilante post-agresiva de Telburit).

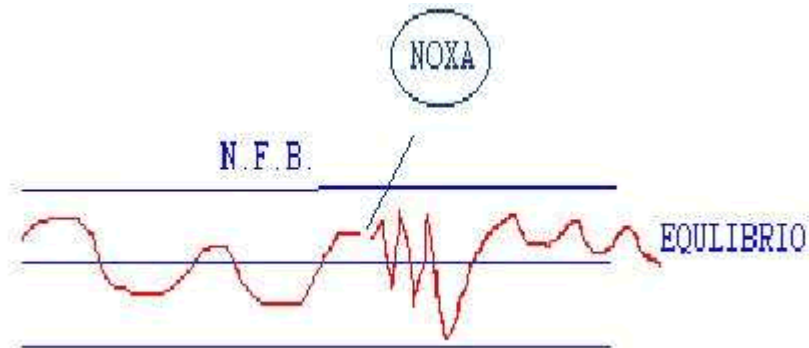
B) No puede continuar cumpliendo con su normal funcionamiento basal, con el óbito como consecuencia.

C) Transcurrida la agresión y la respuesta oscilante, se crea un nuevo equilibrio menos estable.

Es indudable la posibilidad de que diversos mecanismos se combinen para la infección y la enfermedad chagásica.

Nos preguntamos si en la infección crónica, la desaparición total del parásito llevaría a la curación del individuo. Desaparición que solo es posible con medidas terapéuticas, dada la opinión generalizada de la poco probable curación espontánea.

De allí que desde el conocimiento de la afección se hayan buscando afanosamente medicamentos para curar la infección o la enfermedad. En primer lugar se utilizaron drogas útiles en otras infecciones, luego se buscaron aquellas nuevas que tuvieran utilidad específica. Se utilizaron centenares de fármacos (en cultivos de tripanosomas) para detectar las que tenían acción paraciticida. ([Figura 2](#))



En esta experiencia se comprueba la gran cantidad de sustancias con este efecto. Ya que todas ellas son medicamentos usados en la actualidad para diversas enfermedades se contaba con el beneficio de conocer toxicidad, dosis habituales, contraindicaciones, etc.

Por ejemplo la mayoría de los tricíclicos, utilizados ampliamente como antidepresivos (imipramina, etc.) tienen un poderoso efecto tripanomicida.... EN LOS MEDIOS DE CULTIVO.

Nuestro maestro de Inmunología solía repetir que no es lo mismo lo que ocurre en el medio de cultivo que en la sangre circulante, y siendo la sangre un tejido, lo observado en ella no es necesariamente lo ocurrido en otro tejido.

Con estos conceptos tenemos varios rumbos de pensamiento:

- 1- Las lesiones estructurales producidas quedarán como secuelas a ún después de la desaparición del parásito. Si estas son muy graves el pronóstico será grave. Por lo tanto cualquier tratamiento eficaz lo será tanto más, en la medida que lo apliquemos precozmente. Podría ser esta una explicación, por lo menos parcial de su utilidad en el agudo.
- 2- La existencia de drogas con acción in vitro no garantiza su utilidad en el animal de experimentación ni en el ser humano.
- 3- La ausencia de tripanosomas en sangre con posterioridad a un tratamiento no nos autoriza a creer que no existan parásitos en otros tejidos.
- 4- La presencia de anticuerpos específicos detectados por diversas técnicas serológicas con títulos considerados significativos para diagnosticar infección son por propia definición indicadores de la continuación del proceso infeccioso.
- 5- Por último cabe la posibilidad de que el proceso inflamatorio se perpetúe por otros mecanismos, (autoinmunidad) aún después de la desaparición de todos los parásitos de los tejidos.

Este recordatorio pretende ubicarnos en las muchas dificultades que enfrentamos en materia de terapéutica parasiticida.

Agreguemos que diversas infecciones (Brucelosis, Toxoplasmosis, etc.) cuando se cronifican responden en forma nula o insatisfactoria a los mismos medicamentos que resultaron eficaces en la etapa aguda. El advenimiento de los antibióticos solucionó muchos de los problemas médicos que azotaron a la humanidad durante toda su historia, pero su utilidad a sido fundamentalmente válida en infecciones agudas.

La aparición de las vacunas, su utilización masiva por su accesibilidad, colocaron bajo control importantes endemias y epidemias.

Sin embargo estos maravillosos avances de la Ciencia Médica han llegado en mínima proporción a las infecciones crónicas.

Con lo expuesto queremos señalar que el tratamiento del crónico tiene múltiples facetas que no están esclarecidas. Sin embargo son varios los fármacos utilizados para intentar curar la infección o por lo menos impedir la enfermedad.

El tratamiento específico de la infección chagásica crónica, esto es, los intentos dirigidos a la eliminación de los parásitos presentes en estos pacientes, tuvieron resultados satisfactorios en los casos agudos, con eliminación de la parasitemia y negatividad serológica.

Los Dres. Cerisola y col. comenzaron entre nosotros el tratamiento del infectado chagásico crónico con Nifurtimox, obteniendo con este trabajo el Premio Rizutto. Fueron tratados entre los años 1969 y 1971, un grupo de pacientes internados en el Hospital Borda; se les efectuaron xenodiagnósticos y a los positivos se los trató con Nifurtimox, obteniendo la negativización de los xenodiagnósticos en la mayoría de los mismos, manteniéndose negativos durante dos años de seguimiento. No se logró en estos pacientes la negativación serológica. Es a partir de este trabajo que comienza a hablarse de "curación parasitológica".

Diez años después los Dres. Rabinovich y Del Prado examinaron a los pacientes que aún permanecían internados y que habían participado del trabajo inicial. De los diez pacientes que no habían regresado a zona endémica ni habían recibido transfusiones de sangre en este período, dos de ellos volvieron a presentar xenodiagnósticos positivos.

Volviendo al comienzo de la década del 70, la ausencia de negativización serológica en pacientes en los que el tratamiento específico había suprimido la parasitemia, llevó a varias interpretaciones. Se habló de cicatriz serológica, de autoinmunidad, de falta de confiabilidad en los títulos de la serología, y así con estos y otros argumentos que restaban importancia a la serología y utilizando la hipótesis de "la curación parasitológica", se efectuó una gran promoción del tratamiento parasiticida suponiendo que curaba al infectado crónico.

Por otra parte no creemos correcto hablar de curación del Chagas crónico por la sola desaparición de la parasitemia. Si consideramos como válido un criterio diagnóstico para una enfermedad, no podemos afirmar que dicha enfermedad desapareció, si después del tratamiento persisten los elementos en los que se basó el diagnóstico. Los criterios para los diagnósticos de la Brucelosis o de la Fiebre Tifoidea son determinadas reacciones serológicas; si después de tratar estas enfermedades, las mismas continúan siendo positivas en iguales títulos, no podemos hablar de curación. Los mecanismos que usamos para diagnosticar a un paciente como infectado chagásico son determinadas reacciones con determinados títulos; pues bien, si luego de un tratamiento en un tiempo y dosis adecuadas, la serología no se negativiza o los títulos no descienden por debajo de los valores diagnósticos, tampoco podemos en este caso hablar de curación parasitológica.

Con respecto a la negativización de la parasitemia, la bibliografía indica que hasta un 70% de los infectados chagásicos crónicos presenta espontáneamente xenodiagnósticos negativos. Podríamos suponer de esta manera que los pacientes con xenodiagnósticos positivos que son tratados y se negativizan pasarían a formar parte del grupo de infectados crónicos con xenodiagnósticos espontáneamente negativos, sin que por ello dejen de ser chagásicos.

A pesar de estas consideraciones teóricas, en la práctica continúan las dudas y las polémicas. Es por ello que recordamos el estudio longitudinal iniciado en 1969 en la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la U.B.A. en el Hospital F.J. Muñiz, donde decidimos evaluar la utilidad del tratamiento específico comparando la evolución de un grupo de infectados crónicos que recibieron este tratamiento, con un grupo no tratado.

Así, entre 1970 y 1974 se incluyeron 1793 pacientes con dos reacciones serológicas positivas para Chagas y que presentaron Electrocardiogramas y Rx. de tórax normal en su primera consulta. Un grupo de pacientes (1028) decidió efectuar el tratamiento y se les administró 8 mg./kg./día de Nifurtimox durante 90 días. Otro grupo de pacientes (765) de igual rango de edad (21-39 años) no recibió tratamiento. No existieron accidentes graves con el Nifurtimox, en más del 50% se registró adelgazamiento y en un 30% trastornos digestivos. No existió mortalidad durante el seguimiento.

Para las conclusiones fueron excluidos los individuos que volvieron a zona endémica o recibieron transfusiones de sangre.

A los ocho años, no hubo casos de agrandamiento cardíaco radiológico. El 52,9% de los pacientes del grupo tratado y el 54% de los no tratados presentaron alteraciones electrocardiográficas. Las mismas fueron en orden de frecuencia: Bloqueo Incompleto de Rama Derecha; Bradicardia Sinusal; Extrasístoles Ventriculares; Bloqueo Completo de Rama Derecha y Hemibloqueo Anterior Izquierdo.

El test Z para porcentajes indica que no hay diferencia significativas entre ambos grupos. El tratamiento específico no resultó de utilidad para evitar la aparición de los trastornos electrocardiográficos enunciados.

Uno de los casos donde se plantean habitualmente polémicas, es con respecto a la mujer en edad fértil, para evitar el Chagas congénito. Consideramos conveniente dejar en claro que no somos partidarios de administrar tratamiento específico a estas pacientes y sí lo somos del seguimiento y control de la mujer embarazada y del recién nacido. Nosotros descartamos el tratamiento parasiticida de la embarazada por ser teratogénico.

Otro caso que se plantea a menudo es el tratamiento del chagásico para evitar que pueda transmitir la enfermedad como dador de sangre. Pensamos que el Chagas post-transfuncional es un problema muy importante y su profilaxis debe ser encarada en otra forma. Debe detectarse la sangre del dador chagásico e informarle al paciente sobre su estado y que no debe donar sangre.

Se plantea el caso de los dadores de órganos chagásicos. Algunos autores sostienen que debe instituirse la terapéutica específica por lo menos 10 días antes de la cirugía en el dador y el receptor, y hasta 10 días después del trasplante. Para otros autores el tratamiento antiparasitario es inútil. Desde nuestra óptica creemos que un paciente chagásico no debe ser considerado como posible dador, a menos que se trate de un caso excepcional. Algo similar se puede decir en lo referente a pacientes inmunosuprimidos o que deben ser sometidos a tratamientos inmunosupresores. Creemos que es válida la experiencia de cada profesional pero en términos generales dudamos que el tratamiento específico pueda mejorar la evolución del Chagas en estos pacientes.

Finalmente existe una eventualidad que nos interesa dejar perfectamente aclarada. Es la del médico que piensa que desprotege al paciente si le dice que no hay tratamiento para curar el Chagas. Este es un tema muy importante, Es necesario hablar con él para calmar su ansiedad, explicarle la diferencia entre infección y enfermedad y la necesidad del **control y seguimiento como única herramienta que ha demostrado ser útil para detectar y eventualmente tratar los signos de cardiopatía chagásica** que pudieran aparecer.

Muchas veces por causa del tratamiento el paciente deja el control y esto no es difícil de entender. Si a una persona que se siente bien, le damos un tratamiento y le decimos que con él se va a curar, es muy probable que no vuelva al control; pero si le explican que el control hace a la evolución de la enfermedad, los pacientes vuelven. Esta es una de las razones por las que pudimos efectuar un estudio longitudinal con una población numerosa.

Por último nadie ha probado científicamente que el tratamiento cura o mejora al infectado chagásico crónico. Sin embargo se da la paradoja de que el medicamento primero se vende, y después es menester probar que no es útil. No se habían conseguido resultados positivos con el Nifurtimox cuando salió a la venta el Benznidazol con idéntica suerte.

Con toda la experiencia acumulada es necesario establecer normas para el tratamiento específico con los parasiticidas actualmente en plaza y con los que puedan aparecer en el futuro. Estas normas deben basarse en el criterio de negativización serológica o caída de los títulos por debajo de los que han servido para efectuar el diagnóstico, para poder hablar de curación en el infectado chagásico crónico. Esto por supuesto como paso previo a la aceptación de su utilidad. Creemos que es a todas luces lógico este concepto, y no es prudente prgonar su eficacia, antes de la demostración fehaciente de la misma.

[Tope](#)



Dr. Edgardo Schapachnik
Presidente
Comité Organizador
edgardo@schapachnik.com.ar

Dra. Cristina Evequoz
Presidente
Comité Científico
evequoz@fac.org.ar

Copyright CETIFAC
Bioingeniería UNER
cetifac@fac.org.ar

Long Term Evaluation of Etiological Treatment of Chagas Disease with Benznidazole

J. Romeu Cançado

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Belo Horizonte, MG, Brasil.
Ambulatório de doença de Chagas, GEN-CAD, Hospital das Clínicas, (UFMG)

SUMMARY

The aim of this article is to present an investigation of cure rate, after long follow up, of specific chemotherapy with benznidazole in patients both in acute and chronic phase of Chagas disease, applying quantitative conventional serological tests as the basis of the criterion of cure.

Twenty-one patients in acute form and 113 in the various chronic clinical forms of the disease were evaluated, after a follow up period of at least 13 years, the acute, and 6 years, the chronic.

The duration of the acute as well as the chronic disease, a condition that influences in the results of the treatment, was determined.

Quantitative serological reactions of complement fixation, indirect immunofluorescence, indirect hemagglutination, and, occasionally, ELISA, were used.

Cure was found in 76 per cent of the acute patients and only in 8 per cent of those in chronic forms.

Bearing in mind such opposite findings, a discussion is followed on the fundamentals of the etiological therapy of Chagas disease, like the criterion of cure, the pathogenesis and the role of immunosuppression showing tissue parasitism, in support of the concept that post-therapeutic consistently positive serological reactions mean the presence of the parasite in the patient's tissues.

Adverse reactions to the drug were considered.

In relation to the life cycle of *T. cruzi* in vertebrate host, there are still some obscure and controversial points, but there is no proof of the existence of resistant or latent forms. However, the findings over the last 15 years, that immunosuppression brings about the reappearance of acute disease in long stand chronic patients justifies a revision of the matter.

INTRODUCTION

Since 1962, we examined, at the University Hospital and in private practice, in Belo Horizonte, MG, Brasil, 2.405 Chagas disease patients, 47 with the acute form and 2.358 in the various chronic clinical forms^{5,7}. Several academic theses and controlled clinical trials, as well as many research articles, in collaboration with other authors, have already been published, most of them referred to elsewhere^{6,7,9}.

The objective of this article is to evaluate, after a long follow up period, the results of specific chemotherapy with benznidazole of patients treated, both in the acute and in the chronic phase of the disease, applying conventional quantitative serological tests as the basis of the criterion of cure.⁸

PATIENTS AND METHODS

PATIENTS. Acute form. Table 1 displays data of 21 patients in the acute phase of Chagas disease, treated with benznidazole, from 1974 to 1982.

Table 1**Long term evaluation of specific treatment with benznidazole of 21 patients of acute Chagas disease**

Nº	Name	Age (years)	Date of treatment	Duration of the disease (days)	Dosage mg/kg x day	Follow-up (years)	Results
7	WRJ	18	1974	40	7 x 65	21	C
8	AAS	18	1974	17 10 a	8 x 60 6,6 x 51	21	F
9	MAB	39	1974	30	6,6 x 60	21	C
13	CMC	16	1974 1975	31 10 m	12 x 22 5 x 60	21	C
15	JBS	0,7	1974	30 5 a	30 x 25 c 14 x 40	21	C
25	RAA	2	1976	20 3 a	20 x 19 5 x 60	19	F
26	ARB	14	1976	29	10 x 40	21	C
27	BFF	38	1976	32	8,2 x 32	20	C
28	SCPL	13	1977	40	8,3 x 40	19	C
30	CMD	23	1978	6 m 1 a 6 m	5 x 23 7,1 x 40	18	C
32	NRT	9	1978	29 11 m	10 x 26 10-20 x 32	17	C
33	JP	0,5	1978	37 8 a	18-6 x 60 6,3 x 70	19	F
34	MVC	60	1978	58	5,2 x 36	9*	C
37	WB	27	1979	1 a 3 m 2 a 4 m	5,5 x 35 8,6 x 30	16	C
38	ZKS	35	1979	60	7,5 x 35	13	C
39	IFR	29	1979	40 6 a	5,6 x 39 8 x 33	18	F
40	COC	24	1980	30	8,3 x 40	15	C
41	EFS	25	1980	32 7 a	8 x 33 5,7 x 50	15	F
43	IAS	2	1981	56	20 x 40	14	C
44	LFTS	13	1982	30 1 a 5 m	10 x 32 8 x 35	13	C
45	CNTN	7	1982	20	8 x 40	13	C
<i>Treated:</i>				<i>21</i>	<i>Cured: 16</i>	<i>(76%)</i>	<u>16</u> <u>5</u>

C, cure; F, failure; y, years; m, months; c, combination.

* Died from cancer.

[Topo](#)

Eligible patients included 15 men and 6 women, ranging from two to 60 years old, who fulfilled two basic

conditions:

1. Benznidazole was the only drug used for at least 32 days, consecutively or with short interval
2. Periodic post-therapeutic examinations were done for a long follow up period of at least 13 years.

The author, in the University Hospital treated all patients.

Chronic form. From among the many hundreds of patients treated in the *chronic phase*, 113 were selected, by alphabetical order, because they filled up the two following requirements:

1. Benznidazole was the only drug used for at least 40 consecutive days
2. Periodic post-therapeutic examinations were done for 6 to 18 years though with different intervals (table 2).

Table 2

Follow up of 113 patients of chronic Chagas disease treated with benznidazole

Follow up (years)	Nº of patients
6	19
7 e 8	22
9 e 10	34
11 e 12	24
13 e 14	10
15 e 16	3
18	1
Total	113

The author in the Outpatient Clinic treated them; 56 were male, 57, female, the youngest was 9 years old and the oldest, 69. They were in the different chronic clinical forms, as disclosed in table 3.

Table 3

Clinical form of 113 patients of chronic Chagas disease treated with benznidazole

Clinical form	Nº of patients
Recent	2
Indeterminate	41
Cardiac *	
Class I	32
Class II	21
Class III	4
Digestive	6
Cardio-digestive	7
Total	113

* NYHA functional classification.

[Topo](#)

Therapeutic schedule. Daily dose of benznidazole varied from 5 to 10 mg/kg/day, given in equal fractions with variable intervals of 6, 8 or 12 hours, consecutively or with a short pause, for different reasons. In 73 patients the treatment was repeated, once, twice or even three times. The duration of the treatment was at least 40 days, while in one patient it reached 94 days.

Duration of the chronic disease. The duration of the chronic disease at the beginning of the treatment was determined. At first sight, it seems impossible, because usually the chronic patient ignores when he was infected, since the acute phase may go unnoticed. Nevertheless, in the majority of the patients the duration may be disclosed, if not exactly at least approximately, by checking at the anamnesis, the time elapsed after the patient moved away from the endemic area to live in the city, where there is no transmission of the disease. Thus it was possible to know the minimal duration of the disease in 88 of the 113 chronic patients and in 45 of them (52%) it was above 20 years when treatment was started.

Informed consent was obtained from adults and from the parents, in case of children.

METHODS. Previously to treatment, the patient was subjected to clinical examination, conventional quantitative serological reactions, parasitological examination (xenodiagnosis or hemoculture), electrocardiogram and x-ray of the thorax, in two positions (postero-anterior and in profile with contrasted esophagus).

Conventional quantitative serological tests were the complement fixation (CF),^{23,27} indirect immunofluorescence (IF)¹⁷, indirect hemagglutination (HA)²⁵ and lately the Enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA)³¹.

Not every patient made all the above mentioned essays. For instance, in the first years, serology consisted of quantitative CF only, according to the technique of PEDREIRA de FREITAS e ALMEIDA²⁷, in parallel with qualitative technique done in another laboratory. Since 1972, quantitative IF and HA tests were added.

Parasitological examination was the standardized xenodiagnosis¹² up to 1983, when it was replaced by hemoculture.¹⁹

All laboratory tests were done in research institutions, (Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, and Centro de Pesquisas René Rachou) in Belo Horizonte, MG, Brasil by techniques adopted by their investigators. During some time serum was collected at the hospital and sent to the laboratory with a number. In general, the drug was bought in the city drugstores.

RESULTS

The results of the treatment with benznidazole of the 21 patients in the acute phase of Chagas disease, based in the post-therapeutic behavior of quantitative serological reactions of CF, IF, and HA are abridged in table 1.

From 21 treated patients, 16 (76%) presented complete and definitive negative tests in the follow up period of at least 13 years (patient nº 34 died from cancer when follow up was of 9 years). They were considered cured of the infection, while in five patients the serological tests persisted regularly positive and they were taken as failure.

The results of the treatment of 113 patients in different *chronic forms* of the disease are condensed in table 4. In only 9 patients (8%), post-therapeutic serological tests became completely and consistently negative, indicating cure.

Table 4

Results of treatment with benznidazole of 113 chronic patients after a follow up of six to 18 years

EFFICACY	Nº of PATIENTS - (%)
Cure	9 - 8%
Failure	87 - 77%
Doubtful	17 - 15%

Topo

In 17 patients (15%) the results became oscillating, sometimes negative sometimes positive. So they were considered doubtful cases.

The remainder 87 patients (77%) showed the post-therapeutic serological tests consistently positive, and so they were classified as failure.

The marked difference between results in acute and in chronic cases is discussed ahead.

DISCUSSION

We discard parasitological tests (xenodiagnosis and hemoculture) as basis of the criterion of cure of American trypanosomiasis because in the long standing chronic disease, negative results obtained with them, even when repeated many times over a long period, by themselves, without taking in account the results of serological tests, do not indicate parasitological cure, as they may reflect only periods of absent or scarce parasitemia⁶. As pointed out by Villela³⁰, a long time ago, they are aleatory, casual, methods.

On the other hand, *serological tests*, i.e., the detection of specific serum antibodies against components of *Trypanosoma cruzi*, are universally accepted for the diagnosis of the disease, since the introduction of the method, in 1913, by Guerreiro and Machado²³. New techniques were later developed and nowadays the most common tests which make up conventional serology, in addition to complement fixation (CF), are the indirect immunofluorescence (IF)¹⁷, the indirect hemagglutination (HA)²⁵ and the Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)³¹. These tests use as antigens the parasite extracts of *T. cruzi* or the

whole parasite. As stated by Camargo⁴, they are safe enough for the screening of blood donors when satisfactorily standardized. Besides being the most sensitive and specific method for the diagnosis of the disease, they are quick, inexpensive, easily done, generally employed and approved as trustworthy, since the discovery of the disease. In our experience⁸, the sensitivity of CF, IF and HA was 91,5%, 99% and 100%, respectively. Only the complement fixation tests require a more refined technology and reagents, but the other mentioned tests would suffice for the purpose at hand. Positive results conclusively demonstrate the presence of *T. cruzi* in the patient's tissues, i.e., Chagas disease. Therefore, we take them as the basis for evaluation of drug efficacy against *T. cruzi* infection in humans, since the possibility of their becoming negative is the disappearance of the stimulus for specific antibody production: the parasite. Otherwise, it is impossible for a consistent negative conventional serology to coexist with a positive parasitological test, except possibly in the case of immunosuppression.

As for the results of the treatment, it is obvious in table 1 the high therapeutic efficacy of benznidazole in human acute Chagas disease, cure arriving at 76 per cent of treated patients. This is in accordance with the experience of other authors. Cerisola *et al*^{1,13} reported negative serology in 80 per cent of 76 treated children, at the end of one year after treatment. Ferreira¹⁵ cured seven from ten treated patients and Rassi *et al*²⁸ mention 51,6 per cent of cure.

The five patients classified as failure in table 1 showed the three serological tests (CF, IF and HA) uniformly positive all along the follow up period, even after repetition of therapy. Two patients (n° 8 and 41 of table 1) among the five labeled as failure developed cardiomyopathy. As for the titers of the tests, though variable from time to time, they remained in the same pattern of those done before therapy.

The most probable cause of the failure in these five patients is that they were infected by strains of *Trypanosoma cruzi* naturally resistant to benznidazole, a phenomenon already known^{2,3,18}.

In chronic patients cure was attained in only 8% (table 4), whereas failure achieved 77%.

There is no satisfactory explanation for such marked difference, in comparison with the results of the treatment in acute patients.

Why does chemotherapy cure around three-quarters (76%) of the acute patients and fails in same proportion (77%) of those with long-standing chronic disease?

The first hypothesis that comes to mind is that conventional serology would not be a reliable method to base on the criterion of cure, because it would not change in the long standing chronic disease. Some mechanism have been resorted to explain why CS would continue positive, even in the cured patient: immunological memory, auto-immunity, sequestration of antigens of *T. cruzi* in cells of the spleen¹, presence of determinants of carbohydrates derived from intestinal and pulmonar microflora²⁰ and others.

These hypothesis loose significance by virtue of the demonstration that pathogenesis of American trypanosomiasis depends on the parasite⁸.

Strongest piece of evidence that the parasite remains in the patient throughout the entire evolutionary process of the disease is the reactivation of the infection following heart transplants in cases of terminal chronic chagasic cardiomyopathy²⁹, where the immunosuppressive drugs used results in the reappearance of *T. cruzi* in blood and tissues. The majority of patients exhibit a return to the acute phase of the disease, with myocarditis in the transplanted heart.

Similarly, non-chagasic patients submitted to immunosuppressive regimes following an organ transplantation (kidney, heart, pancreas, bone marrow) from seropositive donors acquired the infection from the transplanted organ^{10,14,21}.

A further demonstration of the presence of the *T. cruzi* in chronic patients is the reactivation of the disease in AIDS sufferers, with accompanying meningoencephalitis, myocarditis and other lesions, with high parasite burdens¹⁶.

Immunosuppression in chronic Chagas disease patients has revealed reservoirs of amastigotes in quite distinct organs and tissues, such as central nervous system, heart, skin and subcutaneous cellular tissue, esophagus, colon, liver, bone marrow, kidney and others. The parasite, which apparently remained occult,

disseminates when the strong and sustained immune response is suppressed⁸.

Human Chagas disease is a life-long infection. In 45 among 88 chronic treated patients (52%) we ascertained that the duration of the disease was above 20 years. It is well known that a large proportion of chronic chagasic patients lives a normal life and is unaware of their long standing disease. They are taken as healthy persons if a blood test is not done, as it is shown by the many cases of acute disease in non-endemic areas, as Canada and United States, caused by transfusion of blood from Latin America immigrants who lived there sometimes for more than 20 years^{21,22,24,26}.

All the facts strengthen the notion that serological tests are a reliable basis for the criterion of cure in chemotherapy of Chagas disease. So, our finding that 77 per cent our chronic treated patients maintain post-therapy positive serology means that their tissues still harbor the parasite, indeed a therapeutic failure.

In relation to the life cycle of *T. cruzi* in vertebrate host, there are still some obscure and controversial points. There is no evidence of the existence of resistant or latent forms. However, the finding over the last 15 years, that immunosuppression brings about the reappearance of the acute disease in long standing chronic patients justifies a revision of the matter.

Drug administration. Benznidazole causes various adverse reactions already described in details in previous publications^{6,7,9}.

In practice the most important is a *dermatitis from hypersensitivity* of the type *serum sickness*, characterized by skin eruption, generalized edema, fever, lymph nodes enlargement and joints and muscular pains. It appears around the fifth to the tenth day of treatment, usually in the *ninth day* and is the most relevant adverse reaction to the drug because it is frequent and it hinders the treatment.

Another adverse reaction is a peripheral polineuropathy, which is dose-dependent and therefore preventable.

A third relevant side effect is *depression of bone marrow* (neutropenia, agranulocytosis and thrombocytopenic purpura). Fortunately, the last two mentioned hematological diseases are extremely rare^{6,7,9}.

Nevertheless, clinical application of benznidazole is a safe procedure, if the physician is aware of the adverse reactions to the drug. Our impression is that this drug, like metronidazole, which causes similar side effects, but even so is largely applied in clinical practice, may be used under close supervision as we have already described^{7,9}.

Finally, though we cannot infer the percentage of cure in the *recent* disease, two facts show that the duration of the disease have influence on the therapeutical results^{7,9}.

1. Six among the 16 *cured acute patients*, were cured with the second treatment, one of them five years after the acute phase, therefore in the evident chronic recent phase.
2. Three among the 9 *cured chronic patients* were adolescents, 9, 10, and 13 years old.

[Tope](#)

RESUMO

O objetivo deste artigo é verificar o resultado da terapêutica específica com o benznidazole da doença de Chagas aguda e crônica, após prazo longo de seguimento dos pacientes, tomando como base do critério de cura o resultado das reações sorológicas quantitativas.

Foram avaliados 21 pacientes agudos e 113 nas diferentes formas clínicas crônicas, selecionados por terem sido tratados somente com o benznidazole e acompanhados por longo tempo, pelo menos 13 anos os agudos e 6 anos os crônicos.

Anotou-se a duração da doença, tanto aguda como crônica, circunstância que influi no resultado do tratamento.

As reações sorológicas usadas foram a de fixação do complemento, a de imunofluorescência indireta, a de hemaglutinação indireta, e, ocasionalmente, a da ELISA.

Verificou-se a cura em 76 por cento dos pacientes agudos e de apenas 8 por cento dos crônicos.

Tendo em mente esses resultados, discutiram-se pontos duvidosos da terapêutica etiológica da doença de Chagas, como critério de cura, o papel da imunossupressão para o conhecimento da patogenia da doença e as reações adversas ao medicamento.

Com relação ao ciclo vital do *Trypanosoma cruzi* no hospedeiro vertebrado, há ainda pontos obscuros e controvertidos. Embora não haja prova da existência de formas resistentes ou latentes, a descoberta, ao longo dos últimos 15 anos, de que a imunossupressão desencadeia a doença aguda nos pacientes crônicos de longa duração, justifica revisão do assunto.

ACKNOWLEDGMENTS

To the investigators of the Centro de Pesquisas René Rachou, in the persons of Zigman Brener, Antoniana U. Krettli and Giovanni Gazzinelli, for the permanent collaboration, and to the colleagues of the Hospital das Clínicas da UFMG, especially to Luiz de Paula Castro, for the maintenance of the Ambulatório de Doença de Chagas, the gratitude of the author.

[Tope](#)

REFERENCES

1. ANDRADE, S.G., FREITAS, L.A.R., PEYROL, S., PIMENTEL, A.R., SADIGURSKY, M. Experimental chemotherapy of *Trypanosoma cruzi* infection: persistence of parasite antigens and positive serology in parasitological cured mice. *Bull World Health Organ.*, 69: 191-197, 1991.
2. ANDRADE, S.G., MAGALHÃES, J.B., PONTES, A.L. Evaluation of chemotherapy with benznidazole and nifurtimox in mice infected with *Trypanosoma cruzi* strains of different types. *Bull. W.H.O.*, 63: 721-726, 1985.
3. BRENER, Z., COSTA, C.A.G., CHIARI, C. Differences in susceptibility of *Trypanosoma cruzi* strains to active chemotherapeutic agents. *Rev. Inst. Med. Trop.*, São Paulo, 18: 450-455, 1976.
4. CAMARGO, M.E. Na appraisal of Chagas disease serodiagnosis. In: WENDEL, S., BRENER, Z., CAMARGO, M.E., RASSI, A. Chagas disease (American Trypanosomiasis) its impact on Transfusion and Clinical Medicine. ISBT. São Paulo, 1992 Cap. 10.2:165-178.
5. CANÇADO, J.R. Aspectos clínicos na padronização dos métodos para avaliação dos efeitos da terapêutica na doença de Chagas. *Rev. Goiana Med.*, 9 (supl.): 217-232, 1963.
6. CANÇADO, J.R. Tratamento específico da doença de Chagas. In: CANÇADO, J.R. e CHUSTER, M. Cardiopatia Chagásica, Belo Horizonte, Fundação Carlos Chagas, 1985 Capítulo 33: 327-355.
7. CANÇADO, J.R. Terapêutica específica. In: DIAS, J.C.P., COURA, J.R. Clínica e Terapêutica da doença de Chagas, Ed. Fiocruz, Rio de Janeiro, 1997. Cap. 19: 323-351.
8. CANÇADO J.R. Critería of Chagas disease cure. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 94, Suppl. 1:331-335, 1999.
9. CANÇADO J.R. Tratamento etiológico da doença de Chagas pelo benznidazole. In: BRENER, Z.; ANDADRE, Z.A. e BARRAL-NETTO, M. *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas, 2ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2000. Capítulo 19: 389-405.
10. CANTAROVICH, F., VASQUES, M., DURO-GARCIA, W., ABBAD FILHO, M., HERRERA, C., VILLEGAS HERNANDEZ, A. Special infections in organ transplantation in South America. *Transplant Proc.*, 24: 1902-1908, 1992.
11. CERISOLA, J.A. Valor del inmunodiagnostico en la infection chagásica. In: Soc. Argentina de Parasitología, Simposio International sobre Enfermedad de Chagas, Buenos Aires, 1972 pp 115-124.
12. CERISOLA, J.A., ROHWEDDER, R., SEGURA, F.L., DEL PRADO, C.E., ALVAREZ, M., DE MARTINI, G.J.W. El xenodiagnostico. Normalizacion Utilidad, Buenos Aires, Ed. INIC, 1974.
13. CERISOLA, J.A., BARCLAY, C.A., LUGONES, H., LEDESMA, O. Results of anti-T. cruzi activity of RO 7-1051 in man. *Chemotherapy*, 6: 79-85, 1975.
14. CHOCAIR, P.R., AMATO NETO, V., SABBAGA, E., TORRECILLAS, P.H. Aspectos clínico-diagnósticos relativos à fase aguda da doença de Chagas, em pacientes submetidos a transplante de rim, imunossuprimidos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 18: 43-44, 1985.
15. FERREIRA, H.O. Tratamento específico na fase aguda da doença de Chagas. *J. Pediat.*, 64: 126-128, 1988.
16. FERREIRA, M.S., NISHIOKA, A.S., ROCHA, A., SILVA, A.M. Doença de Chagas e imunossupressão. In: Dias, J.P.C., COURA, J.R. (eds). Clínica e Terapêutica da doença de Chagas. Rio de Janeiro, Fiocruz, pp 365-381, 1997.
17. FIFE Jr., E.H., MUSHEL, L.H. Fluorescent antibody technique for serodiagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection. *Proc. Soc. Exp. Biol. (NY)*, 101: 540-543, 1959.
18. FILARDI, L.S., BRENER, Z. Susceptibility and natural resistance of *Trypanosoma cruzi* strains to drugs used clinically in Chagas disease. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 81: 755-759, 1987.
19. GALVÃO, L.M.C. Contribuição ao critério de cura da doença de Chagas humana após tratamento específico, através de testes sorológicos e parasitológicos. Tese de doutorado. Belo Horizonte. Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, 1990.
20. GAZZINELLI, R.T., GALVÃO, L.M.C., KRAUTZ, G., LIMA, A.P.C., CANÇADO, J.R., SCHARFSTEIN, J., KRETTLI, A.U. Use of *Trypanosoma cruzi* purified glycoprotein (GP 57/51) or trypomastigote-shed antigens to assess cure for human Chagas? disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 49(5): 625-635, 1993.
21. GEISELER, P.J., TEGMEIER, B.R., KERNDT, P.R., KRANCE, R. Fulminant Chagas? disease (CD) in bone marrow transplantation (BMT). Abstracts of the 1987 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 169 (Abstracts), 1987.
22. GRANT, I.G., GOLD, J.W.M., WITTNER, M., TANOWITZ, H.B., NATAN, C., MAYERK, K., REICH, L., WOLLNER, N., STEINHERZ, L., GHAVINI, F., O'RILEY, R.J., ARMSTRONG, D. Transfusion associated acute Chagas disease acquired in the United States. *Ann. Int. Med.*, 111: 849-851, 1989.
23. GUERREIRO, C., MACHADO, A. Da reação de Bordet e Gengou na moléstia de Carlos Chagas como elemento de diagnóstico. *Brasil Médico*, 27: 225-226, 1913.
24. KIRCHHOFF, L.V. Chagas disease in non endemic countries. In: Chagas Disease (American Trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical Medicine. In: WENDEL, S., BRENER, Z., CAMARGO, M.E., RASSI, A. IBBT Brazil'92, São Paulo, Brasil. Chapter, 9: 143-152.
25. KNIERIM, F., RUBINSTEIN, P. The detection of Chagas disease. *Vox Sang* 18: 280-286, 1970.
26. NIKERSOM, P., ORR, P., SCHREEDER, M.L., OEKLA, L., JOHNSTON, J.B. Transfusion associated *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. *Ann. Int. Med.*, 111: 851-853, 1989.

27. PEDREIRA de FREITA, J.L., ALMEIDA, J.O. Nova técnica de fixação do complemento para a moléstia da Chagas (reação quantitativa com antígeno gelificado de culturas de *Trypanosoma cruzi*) O Hospital, 35 (6): 787-800, 1949.
28. RASSI, A., RASSI Jr, A., RASSI, G.G. Fase aguda da doença de Chagas. In: BRENER, Z., ANDRADE, Z.A., BARRAL-NETTO, M. *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. 2ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan 2000 Cap. 13: 231-245.
29. STOLF, N. Transplantes cardíacos em pacientes chagásicos. Conferência XVIII Reunião Anual Pesquisa Básica em doença de Chagas, Caxambú, pp 5-11, 1991.
30. VILLELA, E.A. A ocorrência da moléstia de Chagas nos hospitais de Belo Horizonte e na população de seus arredores. Anais Fac. Med. Univ. Minas Gerais, 2 (1): 1-19, 1930.
31. VOLLER, A., DRAPER, C., BIDWELL, D.E., BARTLETT, A. A micro-plate enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for Chagas disease. Lancet, 1: 426-429, 1975.

Correspondence to J. Romeu Cançado, Rua dos Otoni, 927, 6º andar, Belo Horizonte, MG, Brasil CEP: 30.150-270 - Fax: 0(xx)31 3273-4234.

E-mail: Jcançado@terra.com.br

Sponsorship from Fundação Carlos Chagas de Pesquisa Clínica. Belo Horizonte, MG, Brasil.

[Tope](#)



FAC- Federación Argentina de Cardiología

1er Simposio Virtual de Enfermedad de Chagas



Dr. Edgardo Schapachnik
Presidente
Comité Organizador
edgardo@schapachnik.com.ar

Dra. Cristina Evequoz
Presidente
Comité Científico
evequoz@fac.org.ar

Copyright CETIFAC
Bioingeniería UNER
cetifac@fac.org.ar