

Tratamiento parasiticida en la fase crónica.

Dr. E. 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:

INFECCIÓN = GERMEN (microorganismo) / TERRENO (huésped)

Esta fórmula puede ser desarrollada así:

INFECCIÓN = PP. AT'. AT''. PA. / E. S. TP. R. EC.

El resultado de la infección está dado por las cualidades del germen (en nuestro caso Tripanosoma) 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

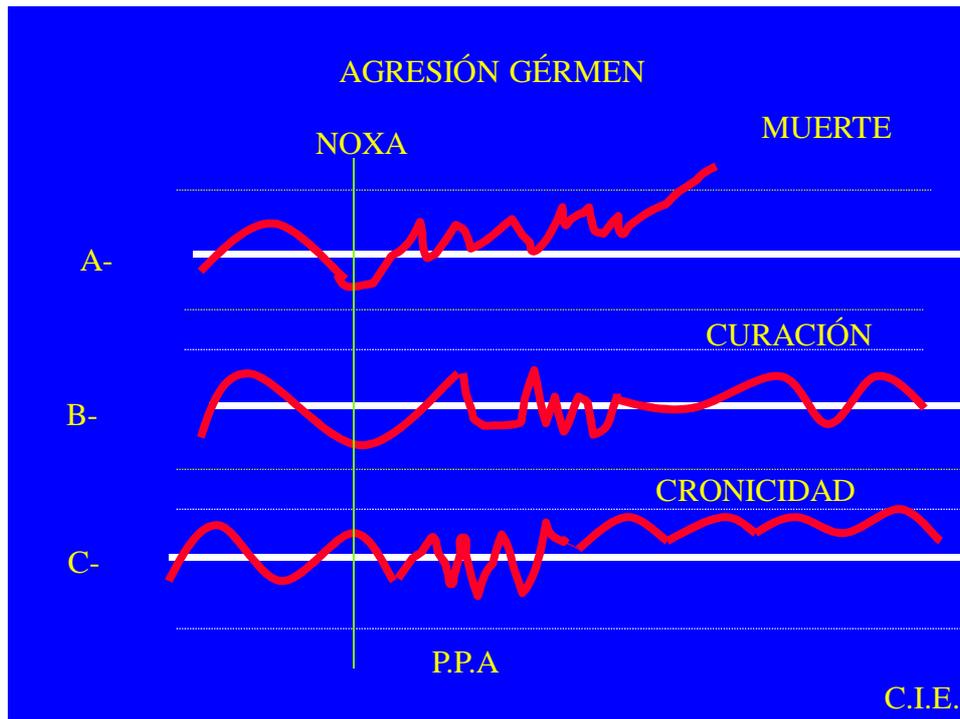
D - distintos tipos de convivencia en un equilibrio inestable donde una modificación, puede alterar más aún el equilibrio y llevarlo a la muerte.

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".

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

B) 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).

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 parasiticida.

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 aún 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 estudio 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, que no debe donar sangre y descartar la sangre obtenida, con todas las medidas de bioseguridad.

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 pregonar su eficacia, antes de la demostración fehaciente de la misma.

**EL TRATAMIENTO PARASITICIDA
DE BE (COMO SU NOMBRE LO INDICA)
DESTRUIR LA TOTALIDAD DE TRIPANOSOMAS DEL
INDIVIDUO.**

**ESTO SE EXPRESA POR LA AUSENCIA DE PARÁSITOS
EN LOS ESTUDIOS POSTERIORES y
EN LA NEGATIVIZACIÓN O DISMINUCIÓN
DE LA SEROLOGÍA ESPECÍFICA CON LA QUE SE
EFECTUÓ EL DIAGNÓSTICO IDICADOR DE
INFECCIÓN.**