

Ensayo terapéutico clínico con metronidazol en la Enfermedad de Chagas crónica (Nota preliminar)

Dr. Ricardo Soto Urribarrí*

Dra. Susana Tarazón de Soto**

INTRODUCCION

Al presentar este ensayo terapéutico con el Metronidazol, *** lo hacemos con reservas por ser conocedores del gran problema que representa el tratamiento de la Enfermedad de Chagas y la evaluación de sus resultados.

La literatura mundial en relación con la terapéutica de la Enfermedad de Chagas es escasa si se compara con el gran número de trabajos publicados sobre la enfermedad en sus diversos aspectos. Analizando el cuadro presentado por Romeu Cancado¹¹ sobre las tentativas terapéuticas en la Enfermedad de Chagas entre los años 1936 a 1965 vemos que han sido empleados por los diversos autores medicamentos como: Atebrina, Tiroxina, Bayer 7602, Bayer 9736, Estaño, Fuadina, Ioduro de sodio, Acido p-arseno-fenil butírico. Win 1959, Sulfonas, Sulfato de

*Prof. Asistente III de la Cátedra de Parasitología. Fac. de Medicina L.U.Z.

**Prof. Asistente III de la Cátedra de Parasitología. Fac. de Medicina L.U.Z.

*** (hidroxi-2'etil)-1 metil-2 nitro-5 imidazol "Flegyl" de la casa Specia.

carbidium, Penicilina, Iloticina, Terramicina, Carbomicina, Spiramicina, Anphotericin B, Puromicina, Spirotrypan, Primaquina, Pentaquina, Cortisona, ACTH, Violeta de genciana, Pirimetamina, Anti-histamínicos, Nitrofurazona, Furaltadone, y otros; sin que hasta el presente se hayan obtenido resultados que puedan ser considerados satisfactorios.

La dificultad del tratamiento de la Enfermedad de Chagas, radica en la complejidad de la biología del **Trypanosoma cruzi** donde existen aún muchos puntos que permanecen oscuros y abiertos a la investigación; la mayor parte de los trabajos publicados se refieren a casos agudos lo cual dificulta aún más la interpretación ya que el resultado del tratamiento puede fácilmente confundirse con el curso natural de la infección, el cual, en la mayoría de los casos, presenta una evolución regresiva espontánea con desaparición de las manifestaciones clínicas y caída de la parasitemia a niveles sub-microscópicos, por lo que estos criterios no pueden tomarse en cuenta para evaluar los resultados.

Cuando la infección entra en su fase crónica, nos encontramos igualmente con serias dificultades para valorar los resultados del tratamiento debido a que no existe un método de laboratorio que pueda asegurarnos la cura parasitológica, así vemos que, el xenodiagnóstico utilizado de elección en el diagnóstico parasitológico en la fase crónica, aporta porcentajes muy bajos: 16.6% por Dias³, 16.7% por Maekelt⁵, 23.3% por Soto U., R. y Tarazón de Soto¹³, 31.25% por Pifano⁹ y 31.4% por Chiari y Brenner¹ entre otros.

Es frecuente observar, que en un mismo paciente con repetidos xenodiagnósticos negativos, posteriormente aparece un xenodiagnóstico positivo, lo cual dificulta la valoración del resultado terapéutico y puede conducir a falsas interpretaciones. Otros métodos empleados para el diagnóstico parasitológico como el hemocultivo y el examen de la sangre periférica aportan porcentajes aún más bajos, así vemos que en sangre periférica Pifano⁹ obtiene 3.18% en 157 pacientes; con el hemocultivo Pifano⁹ consiguió un 6.25% en 80 pacientes y Pedreira De Freitas⁷ no obtuvo resultados positivos en 37 pacientes. Estos resultados tan bajos

se deben a que el paso de los parásitos de los tejidos a la sangre se realiza en una forma irregular y discontinua, lo cual explica también la escasa positividad del xenodiagnóstico.

El primer trabajo sobre la acción del Metronidazol en la infección experimental por **T cruzi** fue publicado por Pizzi¹⁰, empleando en 7 ratones de 20 gramos de peso inoculados con una cepa de **Trypanosoma cruzi**, el (hidroxi-2' etil)-1 metil-2 nitro-5 imidazol a la dosis de 75 miligramos diarios por vía oral a partir del siguiente día de la inoculación durante 6 días y luego 40 miligramos diarios por 2 días, observó que todos los animales testigos murieron en un lapso de nueve días, en tanto que los tratados con el Metronidazol se hicieron negativos para **Trypanosoma cruzi** en sangre periférica a partir del tercer día del tratamiento con excepción de un ejemplar que presentó un trypanosoma en sangre circulante durante el período de observación. Una semana después de suspendido el tratamiento reaparecieron gradualmente los trypanosomas y los animales murieron entre uno a uno y medio mes después de la inoculación.

Queriendo apreciar el probable resultado que dicha droga tendría en pacientes chagásicos crónicos y conocida la casi nula toxicidad de la misma, gracias a la gentileza de los laboratorios Specia quienes nos suministraron el medicamento, comenzamos a emplearla en los pacientes que asisten a nuestra consulta en el Departamento de Medicina Tropical y Microbiología de La Universidad del Zulia, así como, en los casos diagnosticados durante las encuestas realizadas en el campo para despistaje de Enfermedad de Chagas y cuyos resultados presentamos a continuación.

MATERIAL Y METODOS

Para este estudio utilizamos 50 pacientes, de los cuales 36 son del sexo masculino y 14 del sexo femenino; sus edades oscilan entre 9 y 68 años, la mayoría comprendidos entre la tercera y sexta década de la vida y su escogencia fue hecha en base a la positividad de la reacción de Machado-Guerreiro, debido a su alta especificidad y porque el empleo de casos con diagnóstico parasitológico reduciría considerablemente el número de pacientes.

A cada paciente le fue practicado: xenodiagnóstico empleando la misma técnica descrita por nosotros en trabajo anterior¹³, obteniendo una positividad del 14%; hemocultivo en medio N. N. N., con un solo resultado positivo y examen de sangre periférica por extendido y gota gruesa coloreados con Giemsa, con resultado negativo. Ensayamos en los pacientes los métodos de concentración según la técnica descrita por Flores y cols.⁴ y enriquecimiento según Deane y Kirchner² con resultados negativos en todos los casos. Estos resultados pueden apreciarse en el Cuadro I. El 30% de nuestros pacientes presentaron manifestaciones clínicas atribuibles a daños miocárdicos como pudo constatarse por la radiología y el electrocardiograma.

Cuadro I

Estudio parasitológico de los 50 pacientes con Machado-Guerreiro positivo tratados con Metronidazol

Total de pacientes	Xenodiagnóstico.	Hemocultivo.	Sangre periférica.	Método de concentración.	Método de enriquecimiento.
50	Pos.: 7	Pos.: 1	Pos.: 0	Pos.: 0	Pos.: 0
	Neg.: 43	Neg.: 49	Neg.: 50	Neg.: 50	Neg.: 50

El esquema de tratamiento empleado fue de 1 tableta (250 mgrs.) tres veces al día durante 15 días, al cabo de los cuales se practicaba una reacción de Machado-Guerreiro de control y en caso de persistir positiva se repetía el mismo tratamiento con posterior control serológico.

Utilizamos el Machado-Guerreiro cualitativo como control de la terapéutica en base a: su alta especificidad, 97.3% según Pedreira de Freitas⁸; la dificultad que representa el control parasitológico por las causas antes expuestas y en tercer término porque la negativización de esta reacción nos habla indirectamente de la destrucción de los parásitos.

RESULTADOS

Como puede observarse en el Cuadro II, veinticuatro (48%) de los cincuenta pacientes tratados a la dosis de 250 miligramos de Metronidazol tres veces al día durante 15 días, presentaron negativización del Machado-Guerreiro. En los veintiséis que persistieron positivos, solamente a diez pudimos administrar un nuevo tratamiento ya que los otros diez y seis escaparon a nuestro control por causas diversas. En el Cuadro III vemos que con el segundo tratamiento, dos (20%) presentaron Machado-Guerreiro negativo.

Los pacientes que negativizaron su serología fueron controlados a los dos, cuatro, seis, doce y diez y ocho meses observándose los siguientes resultados:

Cuadro II

Evolución de la reacción de Machado-Guerreiro en los pacientes tratados con el Metronidazol por 15 días.

Total de M-G antes 15 días	2 meses	4 meses	6 meses	12 mese	18 meses
pacientes. del Trat.					
Todos	En 12 de los Neg.	En 6 de los Neg.	De los 5 Neg.	En 1 de los Neg.	
50	Pos.: 26	4 Positi.	1 Positi.	3 Positi.	
positivos	Neg.: 24	8 Negat.	5 Negat.	2 Negat.	1 Negat. 1 Neg.

A) Cuadro II. De los veinticuatro pacientes negativos con 15 días de tratamiento, controlamos a los dos meses de suspendido el mismo, doce, de ellos ocho (66.6%) persistieron negativos; cuatro meses después logramos controlar seis de los negativos, continuando cinco (83.3%) negativos; a los seis meses controlamos los cinco negativos manteniéndose dos (40%) negativos, de ellos solamente en uno se ha podido controlar su evolución serológica, la cual persistió negativa hasta el último control realizado diez y ocho meses después de suspendido el tratamiento.

B) Cuadro III. Los dos pacientes que se hicieron negativos luego de un mes de tratamiento se mantuvieron como tales por cuatro y doce meses al cabo de los cuales su Machado-Guerreiro se hizo nuevamente positivo.

Cuadro III

Evolución de la reacción de Machado-Guerreiro en los pacientes tratados con Metronidazol por 30 días.

Total de	M-G antes						
pacientes	del Trat.	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses
	Todos						De los 2 <u>negat.</u>
10	Pos.: 8						Pos.: 1
	Neg.: 2	Neg.: 2	Neg.: 2	Neg.: 1	Neg.: 1	Posit.	
	positivos						

COMENTARIOS

Como enfermedad de etiología parasitaria, la eficacia del tratamiento de la Enfermedad de Chagas debe ser valorada por el efecto que la droga empleada tenga sobre el **Trypanosoma cruzi**, por lo que sería necesario demostrar el parásito antes y después del tratamiento; ya hicimos consideraciones sobre la dificultad para la demostración por métodos directos e indirectos del parásito en los casos crónicos, en los cuales, apenas si el xenodiagnóstico nos auxilia en alrededor del 30% de los casos pero es un método poco práctico, muy demorado y que su negatividad no puede ser concluyente ya que muchas veces, después de repetidos xenodiagnósticos practicados a un mismo paciente se presenta positivo. Hasta el momento actual, no existe ningún método de diagnóstico parasitológico que nos permita poner en evidencia el parásito en un porcentaje apreciable de casos, por lo que es difícil

en la Enfermedad de Chagas crónica hablar de cura parasitológica.

La reacción de Machado-Guerreiro es un método seguro para el diagnóstico de la Enfermedad de Chagas crónica siendo su positividad según Pedreira De Freitas ⁸ del 97.3 % en pacientes comprobados parasitológicamente, por lo que el empleo de esta reacción es el mejor método de que disponemos actualmente para valorar el resultado terapéutico en esta enfermedad.

En nuestra experiencia, empleamos el método cualitativo, los resultados obtenidos son comparables a los publicados por Santana ¹², quien en 21 pacientes chagásicos crónicos, empleando la misma droga con un esquema de tratamiento más prolongado (250 mgrs. tres veces al día por treinta días y luego 250 mgrs. dos veces al día por 30-180 días) reporta un 57.1 % (12 casos) de negatividad de la reacción de Machado-Guerreiro sin reportar controles sucesivos.

Pereira ⁶, refiere haber tratado un caso con 250 mgrs. dos veces al día por quince días y luego tres veces al día por otros quince días, reportando el Machado-Guerreiro negativo a los 26 días de iniciado el tratamiento, no refiere controles posteriores.

Es posible que se puedan obtener mejores resultados con una administración de la droga por un período más prolongado, lo cual es factible por la casi nula toxicidad del producto y su acción comprobada sobre el parásito como se desprende de las observaciones de Pizzi ¹⁰, y la posibilidad de que la acción terapéutica sea debida a la transformación de la droga en un compuesto activo en el organismo ya que como comprobó este autor, la acción directa sobre las formas de cultivo y sanguíneas fue nula.

Experimentalmente debe utilizarse en ratones y realizar estudios histopatológicos para determinar el comportamiento del parásito a nivel tisular.

La repetida negatividad del Machado-Guerreiro, si bien es cierto que no puede hablar de una cura parasitológica, pudiera traducirse en un beneficio para el paciente si tomamos en cuenta los porcentajes del 57.1 % de Santana ¹² y los obtenidos por nosotros. La persistencia de la positividad del Machado-Guerreiro

en 8 de nuestros pacientes consideramos pueda ser debida a diferencias biológicas de cepas del **T. cruzi**.

Se hace necesario realizar trabajos y observaciones posteriores, para precisar la duración del tratamiento y una observación prolongada y mantenida de los casos de ser posible con xenodiagnóstico positivo antes del tratamiento, para sacar conclusiones definitivas. Como vemos los estudios realizados hasta el presente, no autorizan el empleo de esta droga como tratamiento de la Enfermedad de Chagas en su fase crónica.

RESUMEN

Los autores presentan las modificaciones observadas en la reacción de Machado-Guerreiro, luego de la administración del Metronidazol en pacientes con Enfermedad de Chagas crónica. Hacen ligeras consideraciones sobre la dificultad para valorar el tratamiento de la Enfermedad de Chagas crónica desde el punto de vista parasitológico. Citan resultados experimentales obtenidos por Pizzi en ratones inoculados con **Trypanosoma cruzi** y tratados con la droga en estudio.

Utilizan 50 pacientes con Machado-Guerreiro Positivo a los cuales les fue practicado estudio parasitológico y administran el Metronidazol a la dosis de 250 miligramos tres veces al día por vía oral durante 15 días consecutivos obteniendo la negativización en 24 pacientes (48%); de los restantes, 10 recibieron un nuevo tratamiento resultando 2 (20%), negativos. La serología negativa fue controlada de acuerdo con las posibilidades en algunos pacientes por períodos de 2-4-6-12-18 meses. Comparan sus resultados con los presentados por otros autores quienes con igual dosis pero duración más prolongada obtienen prácticamente los mismos resultados. Consideran que estos resultados podrían revelar un beneficio para el paciente ya que una serología negativizada sugiere indirectamente la destrucción de los parásitos. No refieren manifestaciones de intolerancia a la droga en ninguno de los pacientes tratados y concluyen que dada la casi nula toxicidad de la droga y su acción comprobada (experimentalmente) sobre el parásito, se podrían obtener mejores resultados administrando la droga por un período de tiempo más prolongado. Des-

tacan el interés de la acción del Metronidazol según los resultados preliminares obtenidos hasta la fecha pero se requieren estudios más amplios para determinar en forma precisa la verdadera utilidad terapéutica de la droga en la Enfermedad de Chagas crónica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — CHIARI, E. e BRENER, Z. Contribuicao ao diagnostico parasitologico da doenca de Chagas na sua fase cronica. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 8 (3): 134-138. Maio-Junho 1966.
- 2 — DEANE, M. P. y KIRCHNER, E. Método simple de enriquecimiento para evidenciar Tripanosoma na sangue. Rev. Inst. Med. trop. Sao Paulo. 4 (6): 407-408. Nov-Dez. 1962.
- 3 — DIAS, E. Xenodiagnóstico e algumas verificacoes epidemiologicas na molestia de Chagas. IX reunion de la Soc. Arg. de Pat. Reg. M.E.P.R.A. pp. 89-119. octubre 1935.
- 4 — FLORES, M. A., TREJOS, A. PAREDES, A. R. y RAMOS, A. Y. Método de concentración de Strout en el diagnóstico de la fase aguda de la Enfermedad de Chagas. Boletín Chileno de Parasitología. Vol. 21, N° 2. pp. 38-39. 1969.
- 5 — MAEKELT, G. A. A modified procedure of xenodiagnosis for Chagas 'disease. Amer. J. Trop. Med. 13: 11-15. 1964.
- 6 — PEREIRA, F. A. Cardiopatía Chagásica. Tratamiento. Pren. Med. Argent. 52: 1628. 1965.
- 7 — PEDREIRA DE FREITAS, J. L. Contribuicao para o estudo do diagnostico da molestia de Chagas por processos de laboratorio. Tese. Fac. Med. Univ. Sao Paulo. 1947.
- 8 — PEDREIRA DE FREITAS, J. L. em PESSOA, S. B. Parasitologia Medica. VI edición Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S. A., 1963. pp. 205.
- 9 — PIFANO, F. C. El diagnóstico parasitológico de la Enfermedad de Chagas en su fase crónica. Estudio comparativo entre la gota gruesa, el xenodiagnóstico, el hemocultivo y las inoculaciones experimentales en animales sensibles. Arch. Ven. de Pat. Trop. y Para. Medica. II: 2, 121-146. 1954.
- 10 — PIZZI, T. Un derivado imidazólico efectivo en el tratamiento de las infecciones experimentales por Trypanosoma cruzi. Bol. Chil. de Paras. Vol. XVI. N° 2. pp. 35. 1961.
- 11 — ROMEU CANCADO, J. Doenca de Chagas. Cap. 25 pp. 520-521. Imp. oficial do Estado de Minas Gerais. Brasil. 1968.

- 12 — SANTANA. E, Thetonio. Empleo de Metronidazol (18.823. R. P.) en la Enfermedad de Chagas. La Química Suiza S. A. Lima, Perú. Trabajo presentado al XXI Congreso Brasileiro de Cardiología. Brasilia. 1964.
- 13 — SOTO U., R. y TARAZON DE SOTO, S. Valor del Xenodiagnóstico en la fase crónica de la enfermedad de Chagas. Rev. Fac. Méd. (Maracaibo) Vol. I. N° 1. Marzo 1968.

- 12 — SANTANA. E, Thetonio. Empleo de Metronidazol (18.823. R. P.) en la Enfermedad de Chagas. La Química Suiza S. A. Lima, Perú. Trabajo presentado al XXI Congreso Brasileiro de Cardiología. Brasilia. 1964.
- 13 — SOTO U., R. y TARAZON DE SOTO, S. Valor del Xenodiagnóstico en la fase crónica de la enfermedad de Chagas. Rev. Fac. Méd. (Maracaibo) Vol. I, N° 1. Marzo 1968.