

Enfermedad de Chagas: tratamiento parasiticida y criterios de curación

JORGE E. MITELMAN^{MTSAC, 1}

Las lesiones que caracterizan a la enfermedad de Chagas, principalmente la miocardiopatía, pueden deberse a diferentes procesos. (1-4) Los inmunopatogénicos se han reconocido como de sustantiva responsabilidad. (5, 6) No obstante, no cabe duda de que el parasitismo por *T. cruzi* es el factor etiológico esencial. Sin la infección, la enfermedad no se dispararía. Se debe aceptar, sin embargo, que la inversa, mediante tratamiento, podría no ser válida. Más allá de esta incógnita, existe suficiente acumulación de información sobre infección experimental, así como en parasitados humanos, que muestran a los tratados, mediante drogas parasiticidas, con evolutividades diferentes que en los no tratados. Aun así, la principal preocupación médica continúa siendo la evaluación terapéutica. En particular, el perfeccionamiento de los sistemas para evidenciar la efectividad de las acciones parasiticidas. En concreto, **la aptitud y la prontitud** para afirmar que el parasitismo tiende a su agotamiento o extinción.

La carencia de signos clínicos relevantes, en una mayoría de los infectados, durante largos períodos de la parasitosis determinó la instalación de un dominio conceptual biológico en la definición de cura terapéutica. Han existido limitaciones para demostrar la erradicación del parásito por métodos que lo ponen en evidencia directa, como agente vivo (xenodiagnóstico) o su presencia como material genético (PCR).

Desde hace varias décadas se ha recurrido a la detección y la titulación de anticuerpos específicos contra *T. cruzi* como indicador de evolutividad postterapéutica. Este enfoque ha tenido éxito en los infectados recientes, especialmente en niños, en los que el tratamiento con benznidazol provoca la negativización serológica total en menos de dos años de iniciado el tratamiento. En los infectados de más larga data se ha observado, por el contrario, que la tendencia a la caída de los títulos serológicos o su negativización es muy lenta y puede demorar décadas. Esta cuestión ha dejado inerte a la medicina para medir con **prontitud** la efectividad terapéutica. Ello ha desatado gran interés por encontrar evidencias inmunológicas de anticuerpos séricos o respuestas mediadas por células que tiendan a extinguirse más rápidamente.

Los resultados aportados por las investigaciones expuestas en el trabajo de Bertocchi y colaboradores (7) se inscriben en el derrotero de los estudios por hallar uno o más indicadores de evolutividad curativa. Es de destacar que en la historia de la farmacoterapia de las llamadas enfermedades con inmunidad de infección (largos períodos latentes, sin signología clínica), la evolutividad demostrable por métodos biológicos o serológicos ha sido el principal estímulo para perseverar en las búsquedas farmacológicas. Sin un sistema de medición de evolutividades, el interés médico en el problema tiende a desaparecer. Esta cuestión es de máxima relevancia y nos obliga a valorizar toda información que con mayor precocidad ponga en evidencia el descenso en la reactividad inmunológica. Esto es válido en tanto el efecto no pueda ser atribuido a efectos inmunosupresores de las propias drogas.

En otras patologías, la evolutividad postterapéutica, por ejemplo de la sífilis, fue evaluada principalmente mediante una prueba serológica **no específica** como es el caso de las de naturaleza cardioplipínica. Si la medicina hubiese intentado recurrir a monitorizaciones basadas en pruebas serológicas específicas para detectar anticuerpos contra el treponema (FTA-ABS u otras), se hubiesen encontrado con el mismo dilema que hoy tenemos en la terapéutica de la infección por *T. cruzi*. Los anticuerpos específicos para treponemas persisten durante décadas en individuos que se han considerado curados por medio de las pruebas cardioplipínicas. El acierto de este último criterio pudo constatarse con la tendencia a la desaparición del terciarismo sífilítico de los tratados durante el período de sífilis latente.

En relación con lo expuesto, destacamos que la principal preocupación que debemos tener en la búsqueda de sistemas o métodos indicadores de efectividad terapéutica es encontrar respuestas de acelerada dinámica, **aun cuando no sean específicas**, porque en definitiva para los médicos no existe mayor estímulo que la demostración de **mejoría o peoría** en lo que reconocemos como evolución de la enfermedad. Es precisamente por esta última cuestión que la búsqueda de indicadores de evolutividad no debe excluir de ninguna manera la signología clínica. Esto es

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹Unidad Cardiología, Hospital de Agudos Teodoro Álvarez

Investigación Clínica IUCS/Fundación HA Barceló, Facultad de Medicina

especialmente válido para el diagnóstico por imágenes, como podría resultar de la angiocoronariografía no invasiva (tomografía computarizada multicorte).

La cuestión antedicha resultaría relevante por dos evidencias convergentes. Numerosos autores han destacado el compromiso del flujo coronario en enfermos chagásicos y que la miocardiopatía chagásica se asocia con una disfunción endotelial significativa, (8-10) que se expresa con vasomoción paradójica (efecto de constricción en lugar de dilatación) cuando se realiza una infusión de acetilcolina en las coronarias. Efectos similares se pueden reconocer en evaluaciones con prueba del frío y medición de la perfusión radioisotópica.

En simultáneo con lo anterior cabe destacar que hemos acumulado, al igual que otros autores, evidencias significativas de que el 30-35% de los infectados por *T. cruzi* presentan en la circulación cantidades sustantivas de anticuerpos contra receptores muscarínicos con propiedades **agonistas**, de tipo acetilcolínicos. (11-14) Se podría considerar que estos pacientes están sometidos permanentemente a la infusión de acetilcolina, con los potenciales acompañamientos isquémicos resultantes de la vasoconstricción paradójica. La medición de la vasoconstricción o la reducción del flujo en el sistema coronario podría resultar un sistema altamente dinámico en el control evolutivo de la enfermedad cardíaca de los pacientes infectados por *T. cruzi*.

Los resultados del estudio de Bertocchi y colaboradores (7) agregan información sobre criterios de evolutividad basados en respuestas inmunológicas mediadas por células, potencialmente más precoces en su desaparición que las de tipo serológico. Esos criterios orientan a pensar que podría existir mayor precocidad en la negativización de este tipo de respuestas respecto de las inmunoserológicas.

En la enfermedad de Chagas deberíamos enfatizar más la percepción clínica de evolutividad y buscar indicadores dinámicos de mejoría, principalmente en las afecciones de tipo cardiológico, aún más que los criterios de curación parasitológicos. Estos últimos podrían resultar, aun cuando fueran exitosos, no suficientemente consistentes respecto de la evolutividad clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Libby P, Alroy J, Pereira ME. A neuraminidase from *Trypanosoma cruzi* removes sialic acid from the surface of mammalian myocardial and endothelial cells. *J Clin Invest* 1986;77:127-35.
2. Iosa D. Cardioneuropatía chagásica crónica. Patogenia y tratamiento. La enfermedad de Chagas y el sistema nervioso. *OPS* 1994;6:109-59.
3. Rossi MA, Ramos SG. Coronary microvascular abnormalities in Chagas' disease. *Am Heart J* 1996;132:207-10.
4. Mengel JO, Rossi MA. Chronic chagasic myocarditis pathogenesis: dependence on autoimmune and microvascular factors. *Am Heart J* 1992;124:1052-7.
5. Giménez L, Mitelman J, Borda S, Borda E. Anticuerpos antirreceptores, autonómicos: alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y arritmias en sujetos con enfermedad de Chagas. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:109-13.
6. Mosca W, Briceño L, Hernández MI. Cell mediated immunity in Chagas' disease. *Trypanosoma cruzi* antigens induce suppression of the in vitro proliferative response of mononuclear cells. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1991;86:147-52.
7. Bertocchi GL, Álvarez MG, Pérez D, Armenti A, Viotti RJ, Lococo B y col. Evaluación inmunológica del tratamiento con benznidazol en la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Argent Cardiol* 2008;76:260-5.
8. Torres FW, Acquatella H, Condado JA, Dinsmore R, Palacios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1995;129:995-1001.
9. Abbott BG, Afshar M, Berger AK, Wackers FJ. Prognostic significance of ischemic electrocardiographic changes during adenosine infusion in patients with normal myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2003;10:9-16.
10. Mitelman JE, Giménez L, Díaz A, Cambiasso S, González C. Asociación entre disfunción endotelial por prueba de isquemia con eco-Doppler braquial y factor de von Willebrand en la enfermedad de Chagas. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:274-9.
11. Medei E, Pedrosa RC, Benchimol Barbosa PR, Costa PC, Hernández CC, Chaves EA, et al. Human antibodies with muscarinic activity modulate ventricular repolarization: basis for electrical disturbance. *Int J Cardiol* 2007;115:373-80.
12. Sterin-Borda L, Borda E. Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of chagasic peripheral dysautonomia. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:273-80.
13. Goin JC, Leiros CP, Borda E, Sterin-Borda L. Interaction of human chagasic IgG with the second extracellular loop of the human heart muscarinic acetylcholine receptor: functional and pathological implications. *FASEB J* 1997;11:77-83.
14. Mitelman J, Giménez L, Acuña L, Tomasella M, Cicarelli F, Pugliese O, et al. Anticuerpos antirreceptores a neurotransmisores y su correlación con la alteración de la dispersión del QT y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Reblampa* 2006;19:155-62.