

## **El tratamiento antiparasitario en la enfermedad de Chagas, Zdebe darse a todos o no?**

### **En contra**

RUBEN STORINO<sup>1</sup>

#### **I. INTRODUCCION**

La formation medica enfatica hacia el tratamiento farmacologico en muchos casos supone beneficios no probados por la medicina de la evidencia y tambien deja de lado cuestiones bioeticas, como son los efectos adversos que provocan algunos farmacos.

La enfermedad de Chagas es un caso paradigmatico de esta situation, dado que se insiste en emplear farmacos de la decada de los sesenta comprobadamente toxicos, como son el nifurtimox (1) y el benznidazol, (2) en las etapas indeterminada y cronica, en el supuesto de que el hallazgo de fracciones de *Trypanosoma cruzi* por metodos inmunohistoquimicos (3) en estudios anatomopatologicos desempeñan un papel determinante en la patogenia de las lesiones.

A esta situation teorica, no probada clinicamente, dado que aunque en todos estaria la presencia de *T. cruzi*, solo un 25% de los pacientes evolucionaria en las lesiones y desarrollaria la miocardiopatia, (4) debe agregarse que no puede sostenerse un criterio de curacion comprobable ya que casi todos los tratados permanecen con la serologia reactiva.

Coincidimos con Manzullo (5) cuando senala:

1. ZComo sabe el medico practico que su paciente infectado por *T. cruzi*, tratado farmacologicamente en etapa indeterminada y/o cronica ester curado?
2. Durante dichas etapas, Zel infectado tratado puede donar sangre?
3. ZEste mismo infectado tratado puede donar organos?

Intentaremos probar desde tres puntos de vista diferentes, a saber, cientifico, asistencial y bioetico, las razones del porque no debe darse indiscriminadamente el tratamiento antiparasitario especifico durante las etapas indeterminada y cronica con los farmacos de que disponemos en la actualidad.

#### **II. CRITERIO CIENTIFICO**

Es necesario recordar, como senala Jorg, que la miocardiopatia de la enfermedad de Chagas cronica es un proceso miocardiolitico que tambien compromete las formaciones diferenciadas del sistema de conduction. Desde el punto de vista anatomopatologico, es una miocarditis, inicial y fugazmente inflamatorio-exudativa; progresivamente mesenquimorreactiva, linfocito-infiltrativa, en muchos casos granulomatosa, con mioatrofia, miocitolisis; inicialmente multifocal diseminada, sucesivamente confluyente extensiva, seguida de reemplazo *ex vacuo* por tejido fibroso colageno. La mioatrofia produce, con frecuencia, adelgazamiento del apice cardiaco, con desenrollamiento de los hutes musculares helicoidales que alli confluyen, lo cual da origen al aneurisma apexiano, no exclusivo ni especifico de la cardiopatia chagasica, pero que en ella se presenta con mayor frecuencia que en otras afecciones, por lo cual constituye casi una contrasena de la enfermedad. (6, 7)

La fisiopatologia de la tripanosomiasis cruzi (enfermedad de Chagas) aguda y cronica, evolucionaria a traves de dos mecanismos sucesivos e interrelacionados:

---

\* Miembro Titular SAC

<sup>1</sup> Coordinador Consultorio de Enfermedad de Chagas, Fundacion Favaloro, Buenos Aires, Argentina

- a) La *agresión parasitaria*, factor xenico inicial, directo, de invasion y anidamiento histico, con la consecuente destruccion citoplasmatica, que actua a la par de incitacion celular y humoral de las respuestas inmunologicas reaccionales.
- b) La *reaccion inmunodeterminada* secundaria, tanto celular (infiltrativa, a la par de citodestructiva, con respuesta citoproliferativa reemplazante o fibroproductiva, ocasionalmente atrofiante), como humoral (esencialmente inhibidora funcional o citodestructiva franca).

Ambos mecanismos se entrecruzan y el lapso de duracion de cada uno depende de: 1.) la virulencia y/o inmuoagresividad de la cepa tripanosomica atacante y 2) la modalidad y la magnitud inmunorreactiva del individuo atacado. Susceptibilidad esta que, a su vez, se entronca con factores geneticos, estado nutricional, exposicion a reinfecciones y sobrecarga psicofisica. El conjunto de estos mecanismos y sus factores confluentes plantean en definitiva un proceso nosopatico evolutivo combinado, multiple o en constelacion, que puede ser soportado prolongadamente sin un cuadro clinico manifiesto o invalidante, pero que por el cual en aproximadamente el 25% de los pacientes chagasicos (indice variante segun region y cohorte poblacional) se desarrolla la miocardiopatía específica crónica. (4, 8, 9)

Los exámenes anatomopatológicos, realizados sobre material de necropsia, proveniente de personas infectadas chagasicas, en el periodo que sigue a la primoinfección, asintomático (también definido como indeterminado o latente), han permitido demostrar que las alteraciones más precoces se localizan en el sistema excitoconductor del corazón en varias formas: a) fijación de antígenos específicos de *Trypanosoma cruzi*, con prevalencia sobre el haz de His, su rama derecha y el fascículo anterior de la rama izquierda, b) infiltración inflamatoria en torno del nodo sinusal, c) infiltración en desorganización en las terminaciones apicales de las fibras de Purkinje. Alteraciones estructurales estas que dan base a la correlación con expresión de disfunción cardíaca temprana, como bloqueos de conducción o trastornos de la conducción intraventricular; asimismo, marcapasos inestable, eventualmente con parasistolia o focos de arritmia extrasistólica. (6, 7)

La afectación cardíaca en la tripanosomiasis cruzi se manifiesta por: a) destrucción de los miocitos, inicialmente apoptosis, pero en la fase terminal por necrosis, b) desconexión con el sistema excitoconductor o exposición a su disfunción por alteraciones intrínsecas a este sistema, c) hipotrofia de la microvasculatura, d) transformación reactiva

fibrocolagena densa de la matriz de sosten conjunto, ya con atrofia parietal (aneurismática) o pseudohipertrofia (engrosamiento fibroso). (6, 7)

Dos formas extremas prevalecen en la anatomía patológica de la cardiopatía chagásica franca: a) *infiltrativa*, con invasión linfoplasmocítica magna de los intersticios miocelulares-vasculares, desorganización conjuntiva y reducción de la red capilar y b) *fibrosa*, desde el principio (Magarino Torres), en la cual se observa una atrofia miocítica intensa con gran reemplazo fibroso colágeno y muy escasa infiltración, generalmente con engrosamiento parietal pseudohipertrofico en un número menor de casos con adelgazamiento aneurismático. En muchos casos, estas formas se verifican combinadas.

La correlación entre las alteraciones anatomopatológicas señaladas y la expresión clínica, electrocardiográfica en especial, es ampliamente conocida y descrita en todos sus alcances en los textos clásicos. (8, 9)

De lo referido surge claramente que las lesiones son precoces y cuando se instituye el tratamiento antiparasitario específico en las etapas indeterminada y crónica ya han pasado más de 20 años e incluso 30 años con lesiones fijas e irreversibles que superan ampliamente el daño inicial causado por *T. cruzi*. (10)

A todos estos hallazgos anatomopatológicos debemos agregarle que los mecanismos patogénicos del daño cardíaco no dependerán tan solo de *T. cruzi*, sino que estarán dados por múltiples factores, (11-13) entre los que merecen destacarse: a) mecanismos inmunológicos, b) lesiones del sistema nervioso autónomo, c) alteraciones de la microcirculación, d) apoptosis y e) daño miocárdico a citoquinas inflamatorias, etcétera.

En un artículo reciente, Cunha Neto (14) replantea la patogenia de la cardiopatía chagásica a partir de interesantes consideraciones, a saber:

1. Es posible también encontrar cierto grado de parasitismo en otros órganos como el riñón en ausencia de daño tisular significativo.
2. El mayor hallazgo histopatológico en la miocardiopatía chagásica es una miocarditis difusa con daño tisular intenso y escasa o nula presencia de *T. cruzi*. (15)
3. Los factores que controlan la fibrosis miocárdica, la apoptosis y los genes de la miocardiopatía congénita parecen influir en la respuesta miocárdica al daño inflamatorio y su progresión a la miocardiopatía en los pacientes chagásicos infectados. (14)
4. Es posible que se deban a un "locus de cardiopatía dilatada", con portadores de alelos predisponentes, debido quizás a un fenotipo más débil. (14)

5. Presencia de anticuerpos antimiosina.
6. Alteraciones inmunológicas e inmunohistoquímicas que sugieren que el dano cardiaco es secundario a citoquinas inflamatorias y a una reacción de hipersensibilidad retardada iniciada o mantenida por células T con reactividad cruzada antimiocárdica. (14)
7. La presencia en este repertorio de células T con reactividad cruzada podría explicar la diferente susceptibilidad de los pacientes hacia la progresión de la cardiopatía chagásica. (14)
8. La infección sistémica por *T. cruzi*, más que la local, podría funcionar como "gatillo" generando células T patógenas en individuos susceptibles, que podrían migrar al corazón y producir dano cardiaco. (14)

Como puede apreciarse, los mecanismos genéticos del huésped que controlan las quimoquinas y las citoquinas, la inflamación, la fibrosis y los factores que determinan la mayor gravedad de la enfermedad crónica son tanto o más valiosos que la presencia de *T. cruzi* en el miocardio afectado.

En este sentido, hemos comprobado cómo el déficit alimentario en calidad y cantidad con incremento de la homocisteína con la consecuente hiperhomocisteinemia se asocia con la gravedad evolutiva de la enfermedad de Chagas. (16)

También demostramos la correlación de la elevación del factor de necrosis tumoral alfa como expresión de mayor reacción inflamatoria con la gravedad de la cardiopatía chagásica. (17)

En esta perspectiva del equilibrio dinámico de los factores inmunológicos, Mosca y Briceno (18) señalan que la etiopatogenia del dano cardiaco dependería del balance que se establece entre los mecanismos inmunitarios que controlan el parásito y los mecanismos inmunitarios que inducen patología. De modo que existirían cuatro componentes en estrecha interrelación, a saber: 1) respuesta inmune antiparasitaria, 2) regulación de la inmunopatología, 3) parasitemia y 4) inmunopatología. En el caso de indemnidad, casi sin lesiones comprobadas, los dos primeros se hallan elevados mientras que los dos últimos se encuentran en valores muy bajos. Por el contrario, la aparición de las lesiones dependería de la escasa respuesta inmune antiparasitaria y de la baja regulación inmunopatológica. (18)

Evidentemente, todos estos hallazgos confirman que la patogenia de las lesiones en la enfermedad de Chagas es multifactorial y que se desencadenan a partir de la fase aguda, momento ideal y 16gico para realizar el tratamiento antiparasitario específico. Intentar hacerlo 20 o 30 años después con las alteraciones desarrolladas, con fármacos

que ni siquiera sabemos que llegan al *T. cruzi* enquistado en la fibra miocárdica, dado que su eficacia parasiticida actuaría sobre las formas circulantes, sería un intento un tanto utópico, no sin costo adicional, como veremos luego al considerar los importantes efectos adversos.

A modo de síntesis, intentaremos esquematizar las diferentes etapas patológicas a partir del ingreso de *T. cruzi* en el organismo, a saber: (19)

1. **Primoinfección:** cuando los parásitos ingresan en el individuo, generalmente a partir de la puerta de entrada cutánea se producen antígenos (Ag) parasitarios, con la participación en primer término de la respuesta inmune de los ganglios linfáticos satélites regionales. Los Ag parasitarios son captados por los macrófagos y luego intervienen los linfocitos T, aptos para la respuesta inmune que inducen a la proliferación de linfocitos B. Estos últimos producen anticuerpos que pasan a la circulación y también la presencia de linfoquinas, que participarían activamente en la inmunidad humoral.
2. **Invasión polivisceral parasitaria con prevalencia miocárdica:** los parásitos que circulan por el torrente sanguíneo se diseminan por los distintos órganos donde se anidan, lo cual determina una invasión polivisceral. Dentro del músculo cardíaco se forman múltiples nidos parasitarios que permanecen en ese estado durante muchos años, incluso toda la vida. Sin embargo, estos nidos de parásitos pueden abrirse, pero dejan el Ag de *T. cruzi* localmente, lo cual constituye una marcación inmunológica del miocardio.
3. **Formación de inmunocomplejos en el miocardio:** de modo que quedan marcadores inactivo en el músculo cardíaco, lo cual plantea que implicación tienen en las lesiones los inmunocomplejos y los antígenos adsorbidos. Este fenómeno se inicia en las áreas menos diferenciadas del sistema excitoconductor y luego en el miocardio.
4. **Atracción de linfocitos B sensibilizados y comandantes de macrófagos a las áreas miocárdicas:** se produce una miocitólisis celular que inicialmente sería por apoptosis y secundariamente por necrosis. Los linfocitos B, población *killer* específicamente sensibilizados atacan áreas marcadas por antígenos fijados. Se produce la desnaturalización del endotelio capilar comisionando a linfoquinas, con la intervención de macrófagos, factor de necrosis tumoral alfa, interleuquinas 1 y 6, que invaden el área e inician la miocitólisis. Esta última incita la fibronectina de origen histioblástico generando la fibrosis.

5. **Activation circulatoria de anticuerpos contra miocardio marcado (anticuerpos de autoagresión):** se produce miocitolisis humoral. Esta se genera al destruirse el miocardio, dado que se constituyen Ag polimórficos y politópicos, cada uno de los cuales se convierte en generador de un anticuerpo específico, que pueden ser copatógenicos o simplemente epifenómenos marcadores o acusadores de lesión. También en esta fase se produce isquemia microfocal extensa o confluyente por destrucción o anarquía capilar, a lo que se asocian capilares alterados por descapilarización inflamatoria. De modo tal que se produce una miocitolisis de tipo asfíxia. Es posible también la intervención del complemento hiperactivado.
6. **Fibrosis reactiva citoestimulada:** en la última fase de las lesiones se produce la fibrosis reticulínico-colágena. Cuando se instala este tejido de reparación, pero inerte desde el punto de vista contractil, se produce una reducción del volumen de miocardio activo. A esto debe agregarse la destrucción focal múltiple del sistema excitoconductor y la descapilarización con zonas isquémicas. Esta suma terminal de mecanismos conduce a la insuficiencia cardíaca, a la discinesia o la acinesia parietal y al aneurisma ventricular.
- Por lo tanto, como podemos apreciar, el tratamiento antiparasitario específico solo tendría sentido en la etapa aguda y en la fase precoz de parasitemia e invasión polivisceral, previa a la formación de inmunocomplejos y miocitolisis con daño celular irreversible, que conduce a la fibrosis de reemplazo.

### III. ESTUDIOS CLINICO-TERAPEUTICOS

Salvo unos pocos estudios que han empleado el ketoconazol y el alopurinol como tratamiento, la mayoría de los resultados de los ensayos clínico-terapéuticos sobre la enfermedad de Chagas se basan en la utilización del nifurtimox y el benznidazol.

Es ampliamente aceptado que estos últimos fármacos son eficaces en la fase aguda de la infección chagásica, no así en la fase crónica en la que, a menudo, no producen cura parasitológica (20) y casi nunca logran la negativización serológica. (21)

Las notables diferencias de los efectos terapéuticos adjudicados al nifurtimox y al benznidazol, que han suscitado múltiples controversias, se deberían a la existencia de cepas de *T. cruzi* con distinta susceptibilidad con la consecuente resistencia a los fármacos. (22) En efecto, las cepas Tulahuén, Y y P son susceptibles al nifurtimox, mientras que las cepas Sonya y Colombiana son

resistentes al mismo fármaco. (23) Como señala Stoppani, (22) esto sugeriría la existencia de diferencias moleculares entre las distintas cepas del parásito. Entre estas propiedades moleculares tenemos las que dependen de las isoenzimas y de los marcadores genéticos. (24)

Se ha demostrado que los epimastigotas resistentes transmiten esta propiedad a los amastigotas correspondientes. (25) De manera tal que la resistencia al fármaco se hace extensiva a todos los parásitos infectivos, (26) lo cual dificulta aún más la terapéutica en los estadios indeterminado y crónico.

De todos modos, el mayor problema en la determinación de la eficacia de los fármacos antichagásicos radica en la incertidumbre que provoca el criterio de curación. Históricamente se ha utilizado como "criterio valedero", la negativización del xenodiagnóstico, o bien del hemocultivo (20, 21) y con mayor certeza la negativización de las pruebas serológicas para Chagas. (21, 27)

Sin embargo, la utilización de técnicas de biología molecular, como la PCR (*polymerase chain reaction*, reacción en cadena de la polimerasa) (22) para detectar fragmentos de DNA o RNA en sangre de pacientes chagásicos, ha demostrado la positividad de estas reacciones en casos con xenodiagnóstico negativo. Por lo tanto, a pesar de la ausencia de tripomastigotas en sangre circulante, existirían amastigotas en los tejidos de estos pacientes. (22) Esto significaría que la utilización de los criterios clásicos de curación habrían sobreevaluado la real eficacia del medicamento antichagásico.

El tratamiento parasicida en pacientes en etapa crónica ha demostrado que entre el 20% y el 50% positivizan el xenodiagnóstico después del tratamiento aun cuando no retornen al hábitat endémico ni sean transfundidos. (20, 28)

El fracaso terapéutico en pacientes chagásicos crónicos se hace más evidente cuando se analiza la negativización serológica, dado que varios estudios demostraron que todas las reacciones serológicas para Chagas continuaron positivas postratamiento (29) e incluso aquellos autores que defienden a ultranza el tratamiento antiparasitario en todos los pacientes chagásicos en forma masiva e indiscriminada reconocen que solo el 8% (30) y el 19% (31) (según la casuística) de los tratados en etapa crónica negativizan la serología.

En nuestra experiencia, sobre 2.260 pacientes analizados mediante un estudio multivariado, el tratamiento antiparasitario específico no tuvo relación estadísticamente significativa con la evolución de la miocardiopatía chagásica crónica, y se encontró un número similar de cardiópatas entre los que habían sido tratados en las etapas inde-

terminada y cronica y aquellos que no habian recibido tratamiento. (32)

Sin embargo, el mayor problema en sustentar la eficacia terapeutica estriba en que la mayoria de los estudios no superan los criterios basicos de la medicina basada en la evidencia. (33)

En efecto, Villar y colaboradores, (34) luego de realizar un metaanálisis tomando en cuenta 1.306 estudios, de los cuales solo 87 (6,7%) se consideraron relevantes, preseleccionaron 43 de ellos, que luego de ser evaluados apenas 5 trabajos cientificos (34) reunieron las condiciones exigidas por la medicina basada en la evidencia para considerarlos ensayos clinicos aleatorizados que probaran la eficacia clinico-terapeutica de farmacos tripanocidas.

El total de pacientes aleatorizados que participaron en estos 5 estudios referidos fueron tan solo 756 individuos. (34)

Sobre esta infima cifra, la pretension de sustentar la consigna de tratar a todos los chagasicos e incluso decretar normas de tratamiento (35) surgidas de funcionarios y politicos de turno, sin consulta, ni consensos con grupos cientificos especializados en el tema, ni avales de sociedades medicas, presupone basarse en paradigmas relacionados con las acciones que planean y ejecutan los grupos de poder (36) por encima de la prueba estadística y la medicina basada en la evidencia (33) que deberia analizarse y adoptarse sin conflictos de intereses o presiones de otro tipo por la comunidad medica independiente.

Mas ally de esto, los efectos adversos que provocan estos farmacos, pese a que en todos los estudios se siguieron las dosis aconsejadas, tanto para el nifurtimox de 5 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, como para el benznidazol de 3 mg/kg/día a 10 mg/kg/día durante 60 días, (9) afectan hasta el 40% de los pacientes chagasicos cronicos tratados. (8)

El nifurtimox y el benznidazol pueden provocar toxicidad por varios mecanismos, (22) a saber:

- a) Accion directa del radical nitroanion sobre moléculas susceptibles, entre ellos el DNA.
- b) Generation de radicales libres del oxígeno.
- c) Production con la citotoxicidad consecuente, por reduction de moléculas reactivas y sus derivados nitroso e hidroxilamina.
- d) Inhibition directa de la enzima glutation reductasa.

El mayor problema de los efectos adversos de estos agentes es que las reacciones pueden ocurrir tanto en *T. cruzi* como en el huésped (paciente infectado), lo cual explicaria la toxicidad de los nitroderivados para ambos. (22)

Existen pocos farmacos dentro de la terapeutica latinoamericana que tengan tantos efectos in-

deseables como el nifurtimox y el benznidazol, como lo prueba el detalle de la Tabla 1 (9) en la que se han consignado en orden alfabetico (pocas veces visto en otros farmacos) las posibles acciones adversas que causan su empleo, de acuerdo con lo analizado luego de evaluar multiples trabajos de ensayos clinico-terapeuticos. (9)

A esto deben sumarse las alteraciones hematologicas que pueden producirse por hipersensibilidad, como leucopenia y plaquetopenia, a veces con purpura o agranulocitosis. (1, 2, 27)

**Tabla 1**  
**Efectos secundarios adversos detectados en el tratamiento con benznidazol y nifurtimox (9)**

Sintomas y signos	Benznidazol	Nifurtimox
Acufenos	+	
Adinamia	+	
Amnesia	+	
Anorexia	++	+++
Artralgias		+
Astenia	+	+
Cefaleas	+	++
Convulsiones		++
Depresion psiquica		+
Dermatitis	+++	+
Desorientacion		+
Diarrea	++	+
Disminucion de la vision		+
Disnea		+
Dolor lumbar		+
Dolor precordial		+
Edema de mucosas	+	
Edema peripluriorificial	+	
Eritema	+	
Excitation psiquica		+++
Fiebre	+	
Fotosensibilidad	++	
Gastralgia	+	+++
Hepatalgia	+	+
Hiperergia dermica	++	
Insomnio	+	++
Intolerancia hepatica	+	+
Mialgias	+	+
Nauseas	++	+++
Neuritis periferica		+
Parestesias	+	++
Perdida de peso	+	++
Prurito	++	+
Polineuropatia	+	++
Somnolencia	+	+
Taquicardia		+
Temblor		+
Trastornos del equilibrio		+
Urticaria	++	+
Vertigos	+	+
Vemitos	++	+++

Referencias: Frecuencia de aparicion -: ausentes; +: escasa; ++: moderada; +++: elevada.

En algunos casos se ha observado depresión intensa de la médula ósea. (1, 2, 27)

También se han comprobado alteraciones en el hepatograma con elevaciones significativas de las transaminasas y la fosfatasa alcalina. (1)

Otro efecto adverso para tener en cuenta es el daño que pueden provocar en el material genético por sus propiedades mutagénicas. (37) En este sentido se demostró el efecto clastogénico de ambos fármacos durante el tratamiento al observarse que producen un porcentaje elevado de micronúcleos y una frecuencia aumentada de expresión de sitios frágiles localizados con técnica de bandeado, todos ellos ubicados en áreas cromosómicas lindantes con protooncogenes o con puntos de rotura específicos en el cáncer. (37)

Este riesgo potencial de efecto cancerígeno se ha corroborado no solo experimentalmente, (38) sino en seres humanos con la comprobación de la aparición de linfomas en pacientes chagásicos algunos años después de haber recibido tratamiento antiparasitario específico. (39)

Estos fármacos nunca fueron aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos (36) por sus reacciones tóxicas, motivo por el cual todo investigador que contraiga accidentalmente la enfermedad de Chagas deberá ser repatriado a su país latinoamericano de origen para poder ser tratado allí con nifurtimox o benznidazol.

Evidentemente, esta situación hace incompatible desde el punto de vista bioético la posibilidad de continuar el empleo de este tipo de fármacos, como veremos a continuación.

#### IV. ANALISIS BIOETICO

El desarrollo de la bioética ha estado ligado al pluralismo, la democracia y los derechos humanos civiles y políticos, en el entendimiento de que todo ser humano es un agente moral autónomo. (40) A partir de la medicina hipocrática, el deber del médico era "hacer el bien" al paciente y el de este el aceptarlo. La moral de la relación médico-enfermo era entonces una típica "moral de beneficencia".

Lo que el médico pretendía lograr era un bien "objetivo", es decir, la restitución del "orden natural" de la salud perdida, motivo por el cual debía imponerse al enfermo, aun en contra de la voluntad de este. (40)

Este modelo paternalista funcionó durante siglos hasta hace 30 años, pero a partir de la década de 1970 se incorporan tres transformaciones para modificar este paradigma: (41, 42)

a) Transformación tecnológica, lo que en la práctica significa no solo beneficiar a los pacientes sino la posibilidad de perjudicarlos con técnicas

invasivas, procedimientos dialíticos, respiradores, etcétera.

- b) Transformación social, en especial a partir del "mayo francés de 1968", en que la gente quiere participar y tomar decisiones. En el terreno de la relación médico-paciente, el paciente tiene derecho a aceptar o rechazar determinado tratamiento, lo cual significaría una decisión a partir del propio paciente y no solo desde la perspectiva del médico. Esto daría lugar luego al "principio de autonomía".
- c) Transformación política: se plantea que los recursos comiencen a distribuirse en forma más equitativa y que el Estado deba garantizar que los que menos tienen reciban algo más. Esto originaría el "principio de justicia".

En 1979, Beauchamp y Childress (43) postulan los **principios bioéticos** de 1) **no maleficencia**: "*prim um non nocere*", que significa lo primero es no causar daño, 2) **beneficencia**, que significa tratar de curar y ayudar al paciente, 3) **autonomía**: el paciente tiene un papel activo por el cual él decide si acepta o no determinado tratamiento y/o estudio, 4) **justicia**: deben seguirse normas legales y el Estado debe responder por la seguridad de los pacientes.

Estos principios frecuentemente entran en conflicto, pero la bioética debe significar una ayuda para la toma de decisiones correctas en los dilemas éticos que se plantean en medicina y en biología. (41, 42)

Coincidimos con Maglio (42) en que la biología determina lo que "puede ser" mientras que la bioética señala lo que "debe ser". La primera se basa en "hechos" y la segunda se fundamenta en "valores". La biología es ciencia y la bioética es conciencia.

Tampoco debemos olvidar que la bioética en la investigación se originó luego de que se conocieran las atrocidades que cometieron médicos alemanes en los campos de concentración de Auschwitz. De allí surgió la Declaración de Helsinki, que garantiza los derechos de toda persona a aceptar o negarse a una investigación biomédica y/o terapéutica. (42)

Por lo tanto, la relación médico-paciente debería contemplarse desde la "ética del cuidado", (44) en el entendimiento de que cada relación es una situación particular, intransferible e irrepetible que debe considerarse y contemplarse en contexto. (42, 44)

En el contexto de la enfermedad de Chagas en el que se emplean fármacos como el nifurtimox y el benznidazol, de dudosa eficacia terapéutica en las etapas indeterminada y crónica, en las cuales ni siquiera puede probarse un criterio de curación,

dado que la serología para *T. cruzi* continua siendo positivos postratamiento, es inadmisibles desde el punto de vista bioético tratar de justificar los efectos adversos de estos fármacos y plantear su uso indiscriminado.

Es más, recientemente tuvimos la oportunidad de asistir (Hospital Santojanni), y corroborar también en otros hospitales (Hospital Muniz), a pacientes que habían sido internados por la guardia por trastornos dermatológicos y digestivos intensos consecuentes al tratamiento con benznidazol, quienes relataron que les habían dado los medicamentos en dos instituciones oficiales, pero no recordaban que médicos e ignoraban que podían causarles efectos adversos.

En reiteradas oportunidades hemos propuesto que aquellos grupos que realicen tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas lo hagan solo con el consentimiento informado del paciente y con el compromiso de seguimiento y control por parte del médico tratante. (45)

Considero que el hecho de que la mayoría de los pacientes chagásicos sean pobres e indigentes y de que la industria farmacéutica no tenga interés en investigar nuevos agentes menos tóxicos para tratar la enfermedad de Chagas, por no ser rentable, no nos habilita a utilizar la terapéutica sin tomar las debidas precauciones y menos aun violando los principios bioéticos de autonomía y de justicia. (45)

En definitiva, el paciente debe saber que toma, que problemas puede traerle no solo en lo inmediato sino las consecuencias futuras y a quien y adonde debe recurrir en caso de sentirse mal o de aparecerle ampollas y otros trastornos. No cabe duda de que si la población chagásica perteneciera a otra esfera socioeconómica, otras serían las precauciones y las actitudes éticas. (36)

## V. CONCLUSIONES

De lo expuesto anteriormente surge que, considerando las consecuencias y los factores analizados *versus* los posibles beneficios, no se justifica el empleo de fármacos tóxicos como el nifurtimox y el benznidazol en las etapas indeterminada y crónica en forma masiva e indiscriminada, fundamentalmente porque:

- a) No se ha probado el papel patogénico de la persistencia de fracciones del parásito en el miocardio luego de 20 a 30 años, dado que se han encontrado en pacientes fallecidos accidentalmente y sin lesiones cardíacas. (12, 14, 19)
- b) Solo cinco ensayos clínico-terapéuticos, con 756 pacientes en total sustentan la posibilidad del tratamiento antiparasitario, dado que el resto no logra superar los requisitos científicos de la

medicina basada en la evidencia. Además, los trabajos demuestran que casi todos los pacientes permanecen con serología positiva postratamiento, por lo cual no existiría un criterio científico de certeza de curación. (27, 29, 34)

- c) Insistir en la utilización de fármacos tan tóxicos como el nifurtimox y el benznidazol y en las condiciones dadas supone no solo violar constantemente los principios bioéticos de autonomía y justicia, sino agregarle al paciente una carga más de sufrimiento a su condición de pobreza, indigencia, desocupación, discriminación y exclusión social, que ya de por sí atentan contra su dignidad humana. (36, 40, 42)

## BIBLIOGRAFIA

1. Laplume H, Barousse A, Cabrera H. Efectos indeseables de nifurtimox y benznidazol. *Medicina* (Buenos Aires) 1982; 42: 223.
2. Castro JA, Diaz de Toranzo EG. Toxic effects of nifurtimox and benznidazole, two drugs used against American Trypanosomiasis (Chagas' disease). *Biom Environ Sciences* 1988; 1: 19-33.
3. Higuchi ML. Chronic chagasic cardiopathy: The product of a turbulent host-parasite relationship. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997; 39: 53-60.
4. Storino R, Milei J, Beigelman R y col. Enfermedad de Chagas: 12 años de seguimiento en área urbana. *Rev Argent Cardiol* 1992; 60: 205-216.
5. Manzullo E. Tratamiento de la enfermedad de Chagas en adultos. Simposio de Enfermedad de Chagas. XX Congreso Nacional de Cardiología. FAC, Cordoba, 28/04/2001.
6. Jorg ME. Tripanosomiasis cruzi: Anarquía angiopotogénica por descapilarización mesenquimorreactiva, cofactor patogénico de la miocardiopatía crónica. *Pren Med Argent* 1974; 61: 94-106.
7. Jorg ME. Destruction of vasos capilares, miocitolisis y aneurisma apical en la cardiopatía chagásica. *Pren Med Argent* 1980; 67: 490-494.
8. Storino R, Milei J. Miocardiopatía chagásica crónica, un enfoque para el clínico general. Buenos Aires: Ed Club de Estudio; 1986. pp 412-419.
9. Storino R, Milei J. Enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Ed Mosby-Doyma; 1994. pp 557-568.
10. Storino R, Beigelman R, Milei J y col. Enfermedad de Chagas: Evidencia de engrosamiento de las membranas basales (~antilaminina?) en miocitos y capilares miocárdicos con microscopía electrónica. *Rev Argent Cardiol* 1990; 58: 135-144.
11. Acquatella H. Avances recientes en miocardiopatía chagásica. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 152-157.
12. Marin-Neto JA, Simoes MV, Sarabanda AL. Cardiopatía chagásica. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72: 247-263.
13. Ramos S, Rossi M. Microcirculation and Chagas' disease: hypothesis and recent results. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1999; 41: 123-129.
14. Cunha-Neto E. Repensando la patogenia de la cardiopatía crónica chagásica en el fin del milenio. *Medicina* (Buenos Aires) 1999; 59: 496-500.
15. Higuchi ML, De Brito T, Reis M y col. Correlation between *T. cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: Light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol* 1993; 2: 101-106.
16. Jorg M, Storino R, Bergoglio E y col. Correlation de la

- hiperhomocisteinemia con la gravedad evolutiva de la cardiopatía en la enfermedad de Chagas. *Pren Med Argent* 1998; 85: 84-91.
17. Jorg M, Storino R, Fliess B y col. Los inhibidores de la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) reducen la mortalidad miocárdica en infecciones experimentales por *Trypanosoma cruzi*. *Pren Med Argent* 1996; 83: 114-118.
  18. Mosca W, Briceno L. Etiopatogenia de la enfermedad de Chagas. Una nueva perspectiva. *Arch Hosp Vargas (Venezuela)* 2000; 42: 11-17.
  19. Storino R, Jorg M, Auger S. Atención médica del paciente chagásico. Manual práctico. Un enfoque biológico, antropológico y social. Buenos Aires, Argentina: Ed Ediprof, Masson Doyma; 2002; pp 61-68.
  20. Cangado JR, Brener Z. Terapéutica. En: *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. Rio de Janeiro, Brasil: Ed Guanabara Koogan; 1979. pp 362-424.
  21. Ianni B, Mady C. Terapéutica da forma crônica da doença de Chagas. E eficaz o tratamento etiológico? *Arq Bras Cardiol* 1998; 70: 59-61.
  22. Stoppani AO. Quimioterapia de la enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59 (Supl ID: 147-165).
  23. Neal RA, van Bueren J. Comparative studies of drug susceptibility of five strains of *Trypanosoma cruzi* in vivo and in vitro. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988; 82: 709-714.
  24. Murta SM, Gazzinelli RT, Brener Z y col. Molecular characterization of susceptible and naturally resistant strains of *Trypanosoma cruzi* to benznidazole and nifurtimox. *Mol Biochem Parasitol* 1998; 93: 203-214.
  25. Nirde P, Larroque C, Barnabe C. Drug-resistant epimastigotes of *Trypanosoma cruzi* and persistence of this phenotype after differentiation into amastigotes. *CR Acad Sci Paris, Sciences de la Vie* 1995; 318: 1239-1244.
  26. Nozaki T, Engel JC, Dvorak JA. Cellular and molecular biological analyses of nifurtimox resistance in *Trypanosoma cruzi*. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 111-117.
  27. Prata A, Amato Neto V, Luquetti Ostermayer A y col. Reunido sobre tratamiento etiológico da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1996; 29: 525-527.
  28. Manigot D. Benznidazol y Chagas crónico. *Medicina (Buenos Aires)* 1984; 44: 105-106.
  29. Coura JR, de Abreu LL, Percy H y col. Estudio comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em una area de campo com transmissao interrompida. I Avaliagao preliminar. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30: 139-144.
  30. Cangado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 44: 29-37.
  31. Viotti R, Vigliano C, Armenti H y col. Treatment of Chagas' disease with benznidazole: Clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994; 127: 151-162.
  32. Storino R, Auger S, Wojdyla D y col. Analisis descriptivo multivariado de la enfermedad de Chagas en 2.260 pacientes. *Rev Argent Cardiol* 1998; 66: 17-39.
  33. Sackett DL, Rosenberg WM. The need for evidence-based medicine. *J R Soc Med* 1995; 88: 620-624.
  34. Villar JC, Villar LA, Marin-Neto JA y col. Efficacy of trypanocidal therapy for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. A meta-analysis. 2° Congreso Virtual de Cardiología. Foro de Educación Continua en Cardiología. Federación Argentina de Cardiología, 2002.
  35. Normas para el tratamiento de la infección por *T. cruzi*. Resolución Secretaría de Programas de Salud. Ministerio de Salud y Acción Social de la Argentina N° 28, 1999.
  36. Storino R. La cara oculta de la enfermedad de Chagas. *Rev Fed Argent Cardiol* 2000; 29: 31-44.
  37. Moya PR, Trombotto G. Enfermedad de Chagas: Efecto clastogénico de nifurtimox y benznidazol en niños. *Medicina (Buenos Aires)* 1988; 48: 487-491.
  38. Nagel R, Nepomnaschy I. Mutagenicity of two antichagasic drugs and their metabolic desactivation. *Mutation Res* 1983; 117: 237-242.
  39. Schapachnik E. Aparición de linfomas en pacientes chagásicos luego de tratamiento con nifurtimox. XXVII Congreso Argentino de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68 (Supl IV): 91 (resumen).
  40. Gracia D. Fundamentos de bioética. Madrid: Ed Eudema; 1989. pp 15-19.
  41. Mainetti JA, Bertomeu MJ. La fundamentación de la ética biomédica. *Quirón* 1984; 15: 86-92.
  42. Maglio F. Ética médica y bioética. Aspectos conceptuales. *Rev Argent Cardiol* 2001; 69: 444-447.
  43. Beauchamp T, Childress J. Principles of biomedical ethics. New York: Ed Oxford University Press; 1979.
  44. Maglio F. Relación médico-paciente: de Platón al consultorio. *Perspectivas Bioéticas* 1997; 3: 112-117.
  45. Storino R, Auger S. Ética y tratamiento antiparasitario específico en la enfermedad de Chagas. Foro de Educación Continua en Cardiología. Federación Argentina de Cardiología, 6/8/2001.