



# Puntos importantes a abordar antes de indicar Benznidazol en EE.UU.

Por la Dra. Caryn Bern

## Determine la fase y forma de la enfermedad de Chagas

- La fase aguda se da entre 1-2 meses después de la infección
- Los pacientes luego pasan a la fase crónica, que se mantiene durante toda la vida de la persona en ausencia de tratamiento
- **La gran mayoría de los pacientes en EE.UU. tienen infección crónica de larga data por *T. cruzi***
- Los pacientes inmunocomprometidos (VIH, receptores de un trasplante de órganos) con infección por *T. cruzi* pueden sufrir una reactivación (similar a la fase aguda), que puede poner en riesgo la vida
- Cómo realizar el diagnóstico depende de la fase y forma de la enfermedad

## Confirme el diagnóstico [1, 2]

- **El diagnóstico confirmado de infección crónica por *Trypanosoma cruzi* se logra con el resultado positivo de dos estudios distintos para anticuer-**

## pos IgG, preferentemente basados en antígenos diferentes

- La mayoría de los laboratorios comerciales de EE.UU. ofrecen solo un estudio de IgG
- La mayoría de los análisis de IgM no son útiles para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas
- No se utilizan estudios moleculares y parasitológicos para el diagnóstico de infección crónica por *T. cruzi*, pero dichos estudios son útiles en la fase aguda, la infección congénita por *T. cruzi* y para supervisar la infección o reactivación en pacientes inmunocomprometidos [3-5]
- El Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) permite realizar consultas respecto de pacientes con sospecha de enfermedad de Chagas y, cuando corresponde, suministra análisis serológicos de IgG y de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Consultas públicas sobre enfermedades parasitarias: tel.: 404-718-4745; correo electrónico [parasites@cdc.gov](mailto:parasites@cdc.gov)).
- La infección aguda por *T. cruzi* y la infección en pacientes inmunocomprometidos puede poner en riesgo la vida, y es posible comunicarse directamente con el CDC para obtener asesora-



miento rápido acerca del diagnóstico. Si existen sospechas de infección crónica por *T. cruzi*, el CDC recomienda realizar análisis iniciales en un laboratorio comercial y contactar al departamento de salud estatal o local que corresponda antes de comunicarse con el CDC.

## Realice evaluación clínica de referencia [2]

- Historia y examen físico completo enfocado en signos y síntomas cardíacos y gastrointestinales
- Electrocardiograma de 12 derivaciones con franja rítmica de 30 segundos
- En pacientes con síntomas cardíacos o anomalías en el ECG: evaluación cardíaca adicional que incluya derivación a cardiólogo, control de ECG ambulatorio a las 24 horas/holter, ecocardiograma y prueba de ejercicio
- En pacientes con signos o síntomas relacionados con disfunción esofágica o colónica (en especial, pacientes provenientes de países del Cono Sur): los estudios contrastados con bario que correspondan
- Se debe aconsejar a los pacientes que no donen sangre
- Todos los hijos de mujeres infectadas deben realizarse análisis para detectar la presencia de infección por *T. cruzi*

## Considere la fuerza de la evidencia para determinar el beneficio de aplicar un tratamiento antitripanosómico [2]

- Siempre se recomienda el tratamiento de la infección aguda por *T. cruzi*, incluida la infección congénita en bebés y niños pequeños
- Para la infección crónica por *T. cruzi*, la fuerza de la evidencia en términos de eficacia varía entre los distintos grupos etarios, con la base de evidencia más fuerte en el caso de los niños
- El tratamiento para reactivación de la infección crónica por *T. cruzi* en pacientes inmunocomprometidos puede salvar la vida, pero se carece de datos acerca de la eficacia para la cura
- En adultos con infección crónica por *T. cruzi* sin

cardiomiopatía avanzada, las decisiones deben tener en cuenta las incertidumbres acerca del beneficio clínico y la frecuencia de efectos adversos

- El tratamiento de mujeres antes del embarazo reduce de manera significativa el riesgo de transmisión vertical posterior [6]. El tratamiento está contraindicado durante el embarazo.
- En general, cuanto más joven es el paciente, más fuerte es el consenso acerca de que debe ser tratado
- No se ha demostrado que el tratamiento antitripanosómico altere el curso de una cardiomiopatía establecida [7]

## Cálculo de dosis

- El régimen de dosificación estándar es de 5 a 7 mg/kg/día por vía oral en dos dosis divididas cada 12 horas durante 60 días. **En el caso de adultos, la mayoría de los expertos apuntan a 5 mg/kg/día.**
- En niños menores de 12 años, la dosis diaria puede ser de hasta 7,5 mg/kg/día. La eliminación es más rápida en los grupos etarios más jóvenes y se reduce al aumentar la edad [8-11].
- Datos de pruebas clínicas sugieren que los efectos adversos son más frecuentes con dosis diarias más altas que con dosis más bajas [12, 13]. **En general, recomendamos un límite de dosificación superior de 300 mg por día** y un límite de dosificación superior máximo de 400 mg/día, sin importar el peso corporal.
- No existe evidencia de que comenzar con una dosis menor de benznidazol y luego aumentarla altere la probabilidad de efectos adversos. [14, 15]

## Supervisión clínica y de laboratorio antes del tratamiento

- Hemograma completo y análisis de función hepática y renal antes del inicio del tratamiento
- El tratamiento está contraindicado en caso de estado hematológico o función hepática o renal afectados
- Se debe evitar benznidazol durante el embarazo y la lactancia. Se debe asesorar a las mujeres



para que usen un método efectivo de control de la natalidad. Sin embargo, se ha informado que el tratamiento con benznidazol salvó vidas en la reactivación sintomática de *T. cruzi* en una mujer coinfectada con VIH durante el tercer trimestre, y que el bebé nació saludable [16].

## Supervisión clínica y de laboratorio durante el tratamiento

- Los pacientes deben ser controlados al menos cada 2 semanas durante el transcurso del tratamiento
- Se debe informar a los pacientes que regresen de inmediato si se producen efectos adversos
- El hemograma completo y análisis de la función hepática deben repetirse cada 2-3 semanas
- Es posible mejorar los efectos secundarios gastrointestinales si se administra el medicamento después de una comida
- Los pacientes deben evitar consumir alcohol y exponerse al sol durante el tratamiento

## Efectos adversos asociados al tratamiento con benznidazol [9, 10, 15, 17-20]

- El efecto adverso informado con más frecuencia es dermatitis, que se produce en el 25-50% de los adultos y el 5-25% de los niños
- La dermatitis inducida por benznidazol es más común en mujeres que en hombres
- El inicio de la dermatitis se produce más comúnmente alrededor del día 9 o 10 de tratamiento, pero puede ocurrir en cualquier momento durante el transcurso del tratamiento
- La artralgia o mialgia se produce en 0 a 35% de los adultos
- Los síntomas de neuropatía periférica, más comúnmente parestesias, ocurren en 25-50% de los adultos [9-11]
- La neuropatía periférica tiende a aparecer en el segundo mes de tratamiento [9-11]
- Alrededor de 15-50% de los adultos sufren efectos secundarios gastrointestinales, en especial anorexia

- Los efectos secundarios poco frecuentes, pero potencialmente graves, comprenden hepatotoxicidad, neutropenia y trombocitopenia
- Los efectos adversos son más frecuentes en adultos que en niños, y más frecuentes en niños mayores de 7 años que en aquellos de menor edad
- Se informa una interrupción del tratamiento debido a efectos adversos en 10-35% de los adultos, principalmente debido a dermatitis

## Manejo de efectos adversos

- Aconseje al paciente que busque atención médica de inmediato si surgiera algún efecto adverso evidente
- La dermatitis leve puede tratarse con antihistamínicos y/o una crema tópica con esteroides, sin necesidad de interrumpir el tratamiento
- La dermatitis exfoliativa, dermatitis con fiebre o angioedema pronunciado deberían indicar la suspensión inmediata del tratamiento
- La dermatitis moderada a grave puede manejarse con esteroides por vía oral
- Si se indican esteroides por vía oral, se debe considerar realizar pruebas serológicas de *Strongyloides stercoralis* y/o tratamiento presuntivo con ivermectina. También se deben considerar pruebas para detectar una infección latente de tuberculosis.
- La neuropatía periférica, leucopenia o trombocitopenia generan el cese inmediato del tratamiento



## Referencias

1. WHO Expert Committee. Control of Chagas Disease. Brasilia, Brazil: World Health Organization, 2002:1-109.
2. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA* 2007; 298(18): 2171-81. Doi:10.1001/jama.298.18.2171. Copyright © 2007 American Medical Association. All rights reserved.
3. Messenger LA, Gilman RH, Verastegui M, et al. Towards improving early diagnosis of congenital Chagas disease in an endemic setting. *Clin Infect Dis* 2017; 65(2): 268-75.
4. Bern C. Chagas disease in the immunosuppressed host. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25(4): 450-7.
5. Chin-Hong PV, Schwartz BS, Bern C, et al. Screening and Treatment of Chagas Disease in Organ Transplant Recipients in the United States: Recommendations from the Chagas in Transplant Working Group. *American Journal of Transplantation* 2011; 11(4): 672-80.
6. Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, et al. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(11): e3312.
7. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373(14): 1295-306.
8. Altcheh J, Moscatelli G, Mastrantonio G, et al. Population pharmacokinetic study of benznidazole in pediatric Chagas disease suggests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(5): e2907.
9. Miller DA, Hernandez S, Rodriguez De Armas L, et al. Tolerance of benznidazole in a United States Chagas Disease clinic. *Clin Infect Dis* 2015; 60(8): 1237-40.
10. Pinazo MJ, Munoz J, Posada E, et al. Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(11): 4896-9.
11. Tornheim JA, Lozano Beltran DF, Gilman RH, et al. Improved completion rates and characterization of drug reactions with an intensive Chagas disease treatment program in rural Bolivia. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(9): e2407.
12. Molina I, Gomez i Prat J, Salvador F, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med* 2014; 370(20): 1899-908.
13. Morillo C, Waskin H, Sosa-Estani S, Bangher MC, Cuneo C. Randomized comparison of monotherapy with benznidazole vs posaconazole vs their combination in asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 69(939-947).
14. Salvador F, Sanchez-Montalva A, Martinez-Gallo M, et al. Evaluation of cytokine profile and HLA association in benznidazole related cutaneous reactions in patients with Chagas disease. *Clin Infect Dis* 2015; 61(11): 1688-94.
15. Crespillo-Andujar C, Venanzi-Rullo E, Lopez-Velez R, et al. Safety Profile of Benznidazole in the Treatment of Chronic Chagas Disease: Experience of a Referral Centre and Systematic Literature Review with Meta-Analysis. *Drug Saf* 2018.; 41:1035-1048.
16. Bisio M, Altcheh J, Lattner J, et al. Benznidazole treatment of chagasic encephalitis in pregnant woman with AIDS. *Emerg Infect Dis* 2013; 19(9): 1490-2.
17. Molina I, Salvador F, Sanchez-Montalva A, et al. Toxic Profile of Benznidazole in Patients with Chronic Chagas Disease: Risk Factors and Comparison of the Product from Two Different Manufacturers. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(10): 6125-31.
18. Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, Garcia-Bournissen F, Freilij H. Adverse events after the use of benznidazole in infants and children with Chagas disease. *Pediatrics* 2011; 127(1): e212-8.
19. Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2527-34.
20. Pinazo MJ, Guerrero L, Posada E, Rodriguez E, Soy D, Gascon J. Benznidazole-related adverse drug reactions and their relationship to serum drug concentrations in patients with chronic chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(1): 390-5.



# Mundo Sano

**Fundación Mundo Sano**

Paraguay 1535 | C1061ABC  
Buenos Aires, Argentina  
Tel. (+54 11) 4872-1333



[www.mundosano.org](http://www.mundosano.org)