



UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS  
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS



**“TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS CRÓNICA EN CHILE.  
EFECTOS ADVERSOS DE NIFURTIMOX”**

**Marco Antonio Mancilla Espinoza**

Memoria para optar al Título Profesional  
de Médico Veterinario  
Departamento de Medicina  
Preventiva Animal

PROFESOR GUÍA: DR. WERNER APT B.

**SANTIAGO – CHILE**

**2012**

Financiado por Proyectos FONDECYT 1100768 – 1080445



# UNIVERSIDAD DE CHILE



FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS  
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS CRÓNICA EN CHILE. EFECTOS ADVERSOS DE NIFURTIMOX

**MARCO ANTONIO MANCILLA ESPINOZA**

Memoria para optar al Título  
Profesional de Médico Veterinario  
Departamento de Medicina Preventiva  
Animal

NOTA FINAL: .....

|                     |                             | NOTA  | FIRMA |
|---------------------|-----------------------------|-------|-------|
| PROFESOR GUÍA       | : WERNER APT BARUCH         | ..... | ..... |
| PROFESORA CONSEJERA | : DANIELA IRAGÜEN CONTRERAS | ..... | ..... |
| PROFESOR CONSEJERO  | : PEDRO ABALOS PINEDA       | ..... | ..... |

**SANTIAGO, CHILE**  
2012

# Tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica en Chile. Efectos adversos de nifurtimox

Chemotherapy of chronic Chagas disease in Chile. Adverse effects of nifurtimox

Marco Antonio Mancilla<sup>1</sup>

---

## Resumen

Hoy en día, los únicos fármacos aceptados para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, son nifurtimox (NFX) y benznidazol (BNZ). Con el fin de conocer los efectos adversos de NFX, se realizó un estudio en 60 pacientes con enfermedad de Chagas crónica a quienes se administró el fármaco a dosis de 10mg/kg/día (sin sobrepasar los 700mg/día) por 60 días. 13 casos suspendieron la terapia, 49 (81,6%) presentaron efectos secundarios (21 pacientes urbanos y 28 rurales) y 7 (11,6%) no presentaron manifestaciones clínicas adversas por la terapia. Los efectos adversos más frecuentes fueron: náuseas, epigastralgias, "rash" cutáneos, anorexia, astenia y parestesias. Un alto porcentaje de los casos presentó baja de peso. No hubo modificación de los resultados en los exámenes de hemograma y perfil hepático por la administración del NFX. Se concluye que se debe efectuar un estricto control clínico y de laboratorio (monitoreo) al administrar el fármaco, considerando siempre co-morbilidad y criterios de inclusión-exclusión.

*Palabras clave: enfermedad de Chagas crónica, tratamiento, nifurtimox, efectos adversos*

## Abstract

Today the only drugs approved for treatment of Chagas disease are nifurtimox (NFX) and benznidazole (BNZ). To know the adverse effects of NFX a study was conducted in 60 patients with chronic Chagas disease who were administered the drug at doses of 10 mg/kg/day (but not more than 700 mg/day) during 60 days. 13 cases discontinued treatment, 49 (81.6%) had side effects (21 urban and 28 rural) and 7 (11.6%) had not clinical adverse manifestations by the therapy. The most frequent adverse effects were: nausea, epigastric pain, skin rash, anorexia, asthenia and paresthesia. A high percentage of cases presented low weight. No modification of the test scores of CBC liver profile due to NFX administration was observed. It is necessary to perform a strict clinical and laboratory control when the NFX is administered, always considering co-morbidity and inclusion-exclusion criteria.

*Key words: chronic Chagas disease, treatment, nifurtimox, adverse effects*

---

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile

## 1. Introducción

Después de la malaria y la esquistosomiasis, la enfermedad de Chagas constituye una de las enfermedades parasitarias más importantes a nivel global (Morillo, 2012). En las Américas, existen actualmente 8 millones de individuos que cursan la fase crónica (WHO, 2006), mientras que en Chile se estima que existen 142.000 infectados en el área comprendida entre el límite norte de la provincia de Parinacota (latitud sur 18° 30') y las provincias centrales de O'Higgins y Colchagua (latitud sur 34° 36') (Rozas *et al.*, 2005; Apt *et al.*, 2006).

El propósito del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en los individuos infectados, es eliminar el parásito, disminuir la posibilidad de desarrollo de las formas clínicas de la enfermedad y romper la cadena del ciclo de transmisión (Sosa-Estani & Segura, 2006; Apt *et al.*, 2008). Al respecto, existe consenso que la enfermedad de Chagas debe ser tratada siempre en niños y eventualmente en adultos hasta los 50 años de edad (Sosa-Stani *et al.*, 2009; Sosa-Estani *et al.*, 2012). Sólo dos fármacos recomendados por la OMS, están disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas: benznidazol (BNZ) y nifurtimox (NFX), los que pueden originar efectos adversos que limitan su utilización, sobre todo en adultos, tales como "rash" alérgicos, parestias, parestesias, baja de peso, anemia y alteraciones de las enzimas hepáticas (Apt, 2010; Apt & Zulantay, 2011; Matta-Guedes *et al.*, 2012).

Actualmente, NFX está disponible en Chile a través de los servicios de salud, para el tratamiento de casos congénitos, niños menores de 15 años, mujeres en edad fértil y adultos que cursan la fase crónica inicial e intermedia (hasta los 50 años) (MINSAL, 2011). La terapia con NFX se realiza en el hogar de los propios pacientes y esto puede resultar contraproducente para la farmacovigilancia. En tal sentido, el objetivo de este estudio fue analizar las alteraciones clínicas y de laboratorio, en un grupo de pacientes de la Comuna de Salamanca, Provincia de Choapa, Región de Coquimbo, que recibieron terapia con NFX, con la finalidad de poder determinar la tolerancia y adherencia al medicamento. Nos parece relevante reportar la tolerancia y efectos adversos observados en pacientes con enfermedad de Chagas crónica tratados con NFX, procedentes de esta zona endémica de Chile.

## 2. Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo no experimental de tipo descriptivo longitudinal no randomizado. Se analizaron fichas clínicas, fichas *ad hoc* y registros de laboratorio, de 75 individuos con enfermedad de Chagas crónica procedentes de zonas urbanas y rurales de la Comuna de Salamanca, Provincia de Choapa, Región de Coquimbo, tratados con NFX entre los años 2008 y 2011.

Las dosis de NFX fueron las recomendadas según normativas internacionales y protocolos nacionales de atención del individuo con enfermedad de Chagas (MINSAL, 2011), es decir, cada paciente recibió entre 8 y 10 mg/Kg/peso de NFX durante 60 días, el que fue administrado y controlado por médicos generales de los centros de salud urbanos y rurales de la red de servicios de salud. En esta instancia, se invitó a un grupo de personas con infección por *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) confirmada mediante las técnicas serológicas de ELISA e IFI IgG (Zulantay *et al.*, 1998) a participar, bajo Consentimiento Informado (CI), aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, a un estudio de evaluación de eficacia de NFX (investigaciones en curso).

En 15/75 (20%) pacientes tratados bajo CI procedentes de esta comuna, la información clínica y de laboratorio relacionada con el tratamiento con NFX fue incompleta y no se incluye en este reporte. La presentación de la información recopilada en el 80% restante, que corresponde a 60 pacientes tratados, se organizó como sigue:

2. 1. *Características de la población en estudio:* procedencia (urbana o rural), género, edad y enfermedades pre-existentes, no constituyentes de exclusión en las normativas vigentes, tales como cardiopatías, hepatopatías y nefropatías severas, inmunodepresión, edad avanzada, embarazo y lactancia (MINSAL, 2011; Apt & Zulantay, 2011; Matta-Guedes *et al.*, 2012).

2. 2. *Descripción de efectos secundarios:* clasificados en manifestaciones digestivas, reacciones cutáneas, alteraciones neurológicas, alteraciones del aparato locomotor y otros signos y síntomas inespecíficos. Además, se incluye registro de peso corporal antes y después de la terapia.

2. 3. *Tolerancia al NFX*: clasificada según se establece en Tabla 1, que considera signos, síntomas y exámenes de laboratorio, como hemograma y perfil hepático.

2. 4. *Adherencia al NFX*: se clasificó en *Buena*, cuando el paciente acepta la administración del medicamento y concluye la terapia. *Regular*, el paciente suspendió la terapia, la retomó y/o la abandonó definitivamente. *Mala*, el paciente rechaza el fármaco y no inicia la terapia.

2. 5. *Descripción de causas de suspensión de terapia*: patologías y condiciones fisiológicas incompatibles con el tratamiento.

**Tabla 1. Criterios para determinar la tolerancia al NFX**

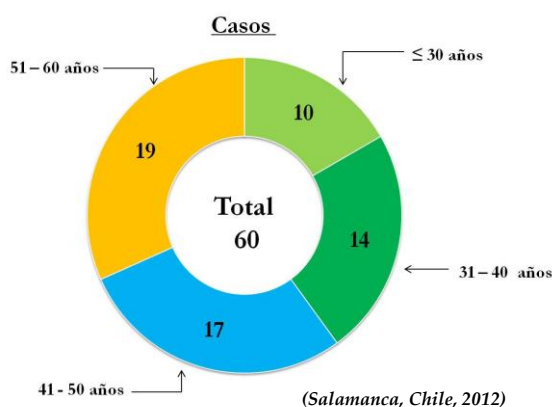
| <b>Tolerancia</b> | <b>Signos o síntomas clínicos</b> | <b>Hemograma</b>                             | <b>Perfil Hepático</b>                       |
|-------------------|-----------------------------------|--|--|
| <b>MALA</b>       | Severos                           | Anemia, trombocitopenia y leucopenia severas | Enzimas hepáticas aumentadas sobre 2,5 veces |
| <b>REGULAR</b>    | Leves, moderados                  | Anemia, trombocitopenia y leucopenia leves   | Enzimas hepáticas aumentadas hasta 2,5 veces |
| <b>BUENA</b>      | Ausentes                          | Normal                                       | Normal                                       |

(Apt, 1999)

### 3. Resultados

#### 3. 1. Características de la población en estudio

Del universo de personas investigadas (n=60), 54 (90%) son mujeres y 6 (10%) hombres (Anexo 1). En el Cuadro y Figura 1, se observan las variables etarias, cuya media es de



**Figura 1. Distribución de los casos clínicos según la edad de los pacientes. Expresados en números de pacientes.**

41,42 años y 48,33 años, para mujeres y hombres, respectivamente. Veintiséis (43.3%) pacientes tratados (23 mujeres y 3 hombres), proceden de zonas urbanas y treinta y cuatro (56.7%) (31 mujeres y 3 hombres) viven en diferentes localidades rurales de la comuna, tales como Chillépín, Tranquilla, y El Tambo (Anexo 1).

En relación a enfermedades pre-existentes en el grupo de estudio, se consideraron sólo aquellos que tenían registro en la ficha clínica y que corresponden a 26/60 casos (43.33%), 2 hombres y 24 mujeres. El promedio de edad de estos casos fue de 46 años (intervalo: 23-59 años) (Cuadro 2).

**Cuadro 1. Evaluación estadística de la edad de los pacientes según sexo**

| Caracterización de los datos de edad | Mujeres | Hombres | Total de casos |
|--------------------------------------|---------|---------|----------------|
| <b>MEDIA (años)</b>                  | 41,42   | 48,33   | 42,11          |
| <b>n (cantidad de pacientes)</b>     | 54      | 6       | 60             |
| <b>SD</b>                            | 11,57   | 9,91    | 11,53          |
| <b>SEM</b>                           | 1, 57   | 4,04    | 1, 48          |
| <b>MEDIANA (años)</b>                | 43,00   | 52,00   | 43,00          |
| <b>L 95% CL</b>                      | 38,26   | 37,92   | 39,13          |
| <b>U 95% CL</b>                      | 44,58   | 58,73   | 45,09          |
| <b>MINIMO (años)</b>                 | 18,00   | 34,00   | 18,00          |
| <b>MAXIMO (años)</b>                 | 60,00   | 58,00   | 60,00          |

(Test Graph Pad In Stat)

(Salamanca, Chile, 2012)

**Cuadro 2. Enfermedades pre-existentes por cada paciente al comenzar la terapia con NFX**

| Caso | Sexo/edad (años) | Procedencia | Inicio/término terapia | Enfermedad y/o manifestación clínica pre-existente | Tolerancia NFX |
|------|------------------|-------------|------------------------|--|----------------|
| 1    | H (58)           | Urbano      | 06.10/12.12.2011       | Hipertensión, depresión, asma                      | Regular        |
| 2    | M (41)           | Rural       | 27.01/04.03.2011       | Migrañas, colon irritable                          | Regular        |
| 3**  | M (43)           | Urbano      | 08.01/08.03.2009       | Hipotiroidismo, diabetes                           | Buena          |
| 4    | M (47)           | Rural       | 13.07/13.09.2010       | Hipertensión                                       | Regular        |
| 5    | M (45)           | Urbano      | 21.09/21.11.2010       | Hipotiroidismo                                     | Regular        |
| 6    | M (31)           | Rural       | 21.06/31.08.2008       | Migrañas   | Regular        |
| 7    | M (39)           | Rural       | 08.01/08.03.2009       | Depresión  | Regular        |
| 8    | M (44)           | Rural       | 13.07/13.09.2010       | Depresión  | Regular        |
| 9    | M (43)           | Rural       | 09.01/10.03.2010       | Depresión  | Regular        |
| 10   | M (54)           | Urbano      | 22.09/22.11.2010       | Hipertensión, diabetes                             | Regular        |
| 11   | M (47)           | Urbano      | 15.09/15.11.2010       | Depresión, colon irritable, gastritis              | Regular        |
| 12*  | M (59)           | Urbano      | 06.10/19.10.2011*      | Colopatía  | Mala           |
| 13   | M (34)           | Rural       | 09.01/09.03.2009       | Hipertensión                                       | Regular        |
| 14*  | M (58)           | Urbano      | 06.10/01.11.2011*      | Hipertensión                                       | Mala           |
| 15   | M (23)           | Rural       | 09.07/09.09.2009       | Hipertensión                                       | Regular        |
| 16   | M (39)           | Rural       | 05.10/05.12.2010       | Migrañas   | Regular        |
| 17   | M (49)           | Urbano      | 06.10/06.12.2011       | Reflujo gastroesofágico, dispepsia, miomatosis     | Regular        |
| 18   | M (41)           | Rural       | 09.01/01.03.2009       | Hipertensión y soplo cardíaco                      | Regular        |
| 19*  | M (54)           | Rural       | 16.09/01.11.2009*      | Artritis   | Mala           |
| 20   | M (45)           | Rural       | 12.03/19.05.2011       | Intolerancia a la glucosa y obesidad               | Regular        |
| 21   | M (57)           | Urbano      | 25.11/27.01.2011       | Hipotiroidismo, hipertensión, diabetes             | Regular        |
| 22   | M (52)           | Urbano      | 14.07/13.09.2010       | Hipotiroidismo, hipertensión, diabetes             | Regular        |
| 23   | H (52)           | Urbano      | 13.09/22.11.2010       | Depresión  | Regular        |
| 24   | M (52)           | Rural       | 27.01/27.02.2011       | Hipertensión, depresión                            | Regular        |
| 25   | M (37)           | Rural       | 27.01/01.04.2011       | Obesidad   | Regular        |
| 26   | M (52)           | Urbano      | 15.09/26.11.2010       | Depresión  | Regular        |

\* Pacientes que suspendieron la terapia; \*\* No presentó síntomas durante el tratamiento

(Salamanca, Chile, 2012)

En el Cuadro 2, se observan los antecedentes de co-morbilidad que no constituyeron, según criterio médico y de inclusión/exclusión en las normativas vigentes, motivo de exclusión para el tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica. La depresión e hipertensión arterial, sola o acompañada de otras patologías, son las principales enfermedades pre-existentes que presentaba al inicio del tratamiento con NFX parte del grupo de estudio. En 3/26 casos (11,53%) de este grupo de pacientes se suspendió la terapia.

### 3. 2. Descripción de efectos secundarios

En los Cuadros 3 y 4, se describe en detalle los efectos adversos asociados a NFX en individuos con enfermedad de Chagas crónica procedentes de áreas urbanas y rurales, respectivamente.



**Cuadro 3. Registro de Efectos Adversos en pacientes de procedencia urbana que recibieron terapia con NFX entre los años 2008-2011. Se han excluido: 3 casos que no presentaron reacciones adversas, 1 sin registro de suspensión de terapia y 1 que rechazó el tratamiento.**

| Caso | Sexo/edad (años) | Manifestaciones digestivas <sup>1</sup> | Reacción cutánea <sup>2</sup> | Alteraciones neurológicas <sup>3</sup> | Alteraciones del Aparato locomotor <sup>4</sup> | Otros signos y síntomas <sup>5</sup> |
|------|------------------|---|-------------------------------|--|---|--------------------------------------|
| 1    | H (58)           | N                                       |                               | C, PA, SN, PTM, AL                     | A, M  | AS                                   |
| 2    | M (25)           | N, EL                                   |                               | C, D, PTM, PA                          |   | AS, F, PO,                           |
| 3    | M (45)           | EL                                      |                               | D, PTM                                 |   | TC, AX                               |
| 4    | M (45)           | EM                                      | P                             | C                                      | M, A  | AX, PO, AS                           |
| 5    | M (54)           | N, V, EM, DI                            | P, U, R                       | C, PA                                  |   | TC, PO, AS,                          |
| 6    | M (24)           | N, DI                                   |                               | C, D, PA, PTM                          |   | AS, PP, DT                           |
| 7    | M (47)           | C, DF, EM                               |                               | C, PA, PTM,                            | M, A  | TC, AS, AX, PO, F, DP                |
| 8    | M (42)           | EL, DI                                  |                               | C                                      |   |                                      |
| 9    | M (49)           | N                                       |                               | C, FB, D, PTM                          |   | AS, TC, MM                           |
| 10   | M (57)           | EM, DI, T                               | P                             | C, D, PTM                              | M, A  | AS                                   |
| 11   | M (52)           | N, EM, DI                               |                               | D, PA, C                               | A   | TC, PP, DT, AX, AS                   |
| 12   | H (52)           | EL, DI                                  |                               | C, D, PTM                              | M, A  | AS, TC                               |
| 13   | M (42)           | EL                                      |                               |  |   | MM                                   |
| 14   | M (52)           | N, V, DI                                |                               | C, PA, SN, PTM                         | M, A, EDM                                       | AS, TC, PO, AX, PP, SS               |
| 15*  | H (56)           | ES                                      |                               |  |   |                                      |
| 16** | M (60)           | ER                                      |                               |  |   | Fallo renal, neumonía                |
| 17*  | M (59)           | ES, N                                   |                               | C                                      |   |                                      |
| 18*  | M (58)           |   |                               |  | M   | AX, AS                               |
| 19*  | M (53)           |   | R                             |  |   |                                      |
| 20*  | M (58)           |   |                               | C                                      |   | AS, F, PO, TC, PP                    |
| 21*  | M (54)           | EP, V                                   |                               |  | M   |                                      |

(Salamanca, Chile, 2012)

**Abreviaturas.** **1:** N: náuseas, V: vómitos, EL, EM, ES: epigastralgias leve, moderada y severa, DI: diarrea, C: constipación, DF: disfagia, T: tenesmo; **2:** R: rash, P: prurito, U: urticaria; **3:** C: cefalea, PTM: pérdida temporal de memoria; PA: parestesia, SN: alt sueño, AL: alucinaciones, D: desconcentración, FB: fotofobia; **4:** A: artralgia, M: mialgia, EDM: edema de miembros; **5:** AX: anorexia, PO: polidipsia, AS: astenia, F: fiebre, TC: temblores corporales, DT: dolor torácico, SS: sudoración, TT: tinnitus, PP: palpitaciones, DP: depresión, MM: mareos.

\* suspendieron terapia

\*\* suspendió terapia y posteriormente falleció

**Cuadro 4. Pacientes de procedencia rural que recibieron terapia con NFX entre los años 2008-2011, que presentaron registros de efectos adversos. Se han excluido: 4 casos que no presentaron reacciones adversas y 2 casos sin registros de suspensión de terapia.**

| Caso | Sexo/edad (años) | Manifestaciones digestivas <sup>1</sup> | Reacción cutánea <sup>2</sup> | Alteraciones neurológicas <sup>3</sup> | Alteraciones locomotor <sup>4</sup> | A. Otros signos y síntomas <sup>5</sup> |
|------|------------------|---|-------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| 1    | M (38)           | N,V, ES                                 | P                             | C                                      | M, A                                | AS, TC, PO, F, MM                       |
| 2    | H (52)           |   | P                             | C, D, PA                               | M, A                                | AS, TC, PO, SS                          |
| 3    | M (41)           | N, V, EM, DI                            |                               | C                                      |                                     | AS, AX, PO                              |
| 4    | M (43)           | C, DI                                   |                               | C, PA, D                               |                                     | PO, TQ, F, AX                           |
| 5    | M (47)           | N, EM, OF                               |                               | C, D                                   | M, A                                | AS, PO, TC                              |
| 6    | M (31)           |   |                               | C, D, PTM, PA                          | M, A                                | AS, PO                                  |
| 7    | M (39)           | N, DI                                   |                               | D, PA                                  | M, A                                | AS                                      |
| 8    | M (44)           | N, EM, DI                               | P                             | C, D, PTM                              | M, A                                | AS, TC, PO                              |
| 9    | M (43)           | N, V, DI                                |                               | C, D, SÑ, FB                           | M, A                                | AS, TC, DP, PO, AX, MM                  |
| 10   | M (32)           | N                                       |                               |  |                                     | AX, PO                                  |
| 11   | M (31)           | N                                       |                               |  |                                     | AS, PO                                  |
| 12   | M (24)           | N, V, DI                                |                               | C, D                                   | M, A                                | PO, F, AS                               |
| 13   | M (34)           | D, N, V, EM                             |                               | C                                      | M, A                                | AS, AX                                  |
| 14   | M (23)           | N, V, EM                                | U, R                          | C, D                                   | M, A                                | A, TC, PO, AX, F                        |
| 15   | M (39)           | N, V, EM                                | P                             | C                                      | M, A                                | A, TC, TQ, AX, PO                       |
| 16   | H (34)           |   | P                             |  |                                     | PO, SS                                  |
| 17   | M (41)           | N, EM                                   | U, P                          | C, PA, D                               | M, A                                | F, AS, PO, MM                           |
| 18   | M (23)           | N, V, DI, EM                            | R                             | C, D                                   | M, A                                | AS, TC, PO, F, MM                       |
| 19   | M (25)           | N                                       |                               | PA                                     |                                     | AS, TC, PO, DT                          |
| 20   | M (45)           | N, EM                                   |                               | C, D, PA, PTM                          |                                     | AS                                      |
| 21   | M (52)           | N, D, EM                                |                               | C, D, PTM, SÑ                          | M                                   | F                                       |
| 22   | M (23)           | N, V, EM                                |                               |  |                                     | AX, PO                                  |
| 23   | M (37)           | N                                       |                               | C                                      |                                     | PO, MM                                  |
| 24   | M (34)           | N, V, EM                                |                               | C, D                                   | M, A                                | AS, TC, PO                              |
| 25   | M (36)           | N                                       |                               |  |                                     | AS, PO                                  |
| 26*  | M (54)           | ES, N, V                                | R, P                          | C                                      | M, A                                | F, AS, TC, PO, MM                       |
| 27*  | M (52)           | ES, N, V                                |                               | C, D, PA                               | M, A                                | AS, PO, F, DT                           |
| 28   | H (38)           | N                                       |                               |  |                                     | TC                                      |

**Abreviaturas.** 1: N: náuseas, V: vómitos, EL, EM, ES: epigastralgias leve, moderada y severa, DI: diarrea, C: constipación, OF: odinofagia; 2: R: rash, P: prurito, U: urticaria; 3: C: cefalea, PTM: pérdida temporal de memoria; PA: parestesia, SÑ: alt sueño, D: desconcentración, FB: fotofobia; 4: A: artralgia, M: mialgia; 5: AX: anorexia, PO: polidipsia, AS: astenia, F: fiebre, TC: temblores corporales, DT: dolor torácico, SS: sudoración, DP: depresión, MM: mareos, TQ: taquicardia. \* Suspendieron la terapia

(Salamanca, Chile, 2012)

En la Figura 2, se observa la distribución de frecuencias de los distintos tipos de efectos adversos. Las manifestaciones digestivas, presentes en 43 pacientes (72,88%), fueron náuseas, vómitos, epigastralgias, diarrea, constipación, disfagia y tenesmo. Las reacciones cutáneas observadas en 13 casos (22,03%), correspondieron a prurito, "rash" cutáneo, urticaria y cambios de color de la piel. Los problemas de origen neurológico fueron observados en 37 pacientes (62,71%) y abarcaron desde cuadros leves de desconcentración hasta problemas más serios como parestesia y pérdida de memoria. 26 casos (44,06%), manifestaron algún tipo de alteración del aparato locomotor, como mialgias, artralgias, dolor y calambres con dificultad para caminar. En 44 pacientes (74,57%), se presentaron, de acuerdo con los registros observados y consultas realizadas, manifestaciones clínicas inespecíficas.

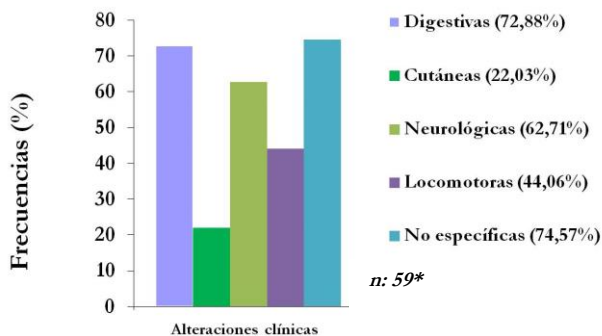


Figura 2. Pacientes tratados con NFX, entre los años 2008-2011, según frecuencia de presentación de alteraciones clínicas durante la terapia. (Salamanca, Chile, 2012)

\* Pacientes que iniciaron tratamiento con NFX; 1/60 rechazó la terapia

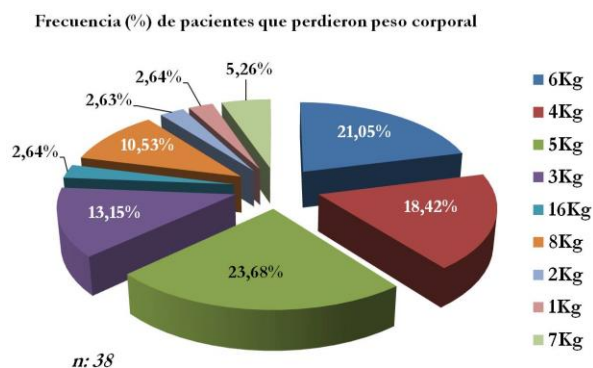


Figura 3. Distribución de frecuencias de la pérdida de peso corporal, según kilogramos perdidos, de pacientes que cumplieron terapia con NFX entre los años 2008 – 2011 (Salamanca, Chile, 2012).

En relación a la variación de peso corporal al inicio y al finalizar la administración de NFX, de un total de 46 pacientes con registros de peso corporal en los dos períodos, 38 (82,60%) tuvieron una disminución de peso corporal. La mayor diferencia entre el peso inicial y de término, se observó en un paciente de 43 años, sexo femenino, que perdió 16 kg durante los dos meses de terapia (Figura 3 y Cuadro 5).

**Cuadro 5. Registro de peso corporal de pacientes cumplidores de terapia con NFX**

| Caso | S/E (años) | PCIT | PCFT | DIF |
|------|------------|------|------|-----|
| 1    | M (38)     | 68   | 62   | -6  |
| 2    | H (58)     | 71   | 67   | -4  |
| 3    | H (52)     | 71   | 66   | -5  |
| 4    | M (25)     | 60   | 57   | -3  |
| 5    | M (41)     | 70   | 65   | -5  |
| 6    | M (45)     | 67   | 64   | -3  |
| 7    | M (43)     | 73   | 67   | -6  |
| 8    | M (43)     | 80   | 76   | -4  |
| 9    | M (47)     | 62   | 58   | -4  |
| 10   | M (45)     | 76   | 76   | 0   |
| 11   | M (31)     | 70   | 72   | +2  |
| 12   | M (39)     | 50   | 46   | -4  |
| 13   | M (44)     | 58   | 54   | -4  |
| 14   | M (43)     | 74   | 58   | -16 |
| 15   | M (32)     | 60   | 52   | -8  |
| 16   | M (54)     | 93   | 87   | -6  |
| 17   | M (50)     | 53   | 51   | -2  |
| 18   | M (24)     | 70   | 67   | -3  |
| 19   | M (47)     | 80   | 72   | -8  |
| 20   | M (42)     | 70   | 69   | -1  |
| 21   | M (31)     | 75   | 72   | -3  |
| 22   | M (24)     | 58   | 53   | -5  |
| 23   | M (34)     | 62   | 56   | -6  |

| Caso | S/E (años) | PCIT | PCFT | DIF |
|------|------------|------|------|-----|
| 24   | M (23)     | 53   | 49   | -4  |
| 25   | M (39)     | 79   | 74   | -5  |
| 26   | H (34)     | 74   | 66   | -8  |
| 27   | M (49)     | 55   | 55   | 0   |
| 28   | M (41)     | 72   | 65   | -7  |
| 29   | M (23)     | 45   | 45   | 0   |
| 30   | M (33)     | 90   | 86   | -4  |
| 31   | M (25)     | 60   | 57   | -3  |
| 32   | M (45)     | 85   | 80   | -5  |
| 33   | M (57)     | 62   | 56   | -6  |
| 34   | M (28)     | 66   | 66   | 0   |
| 35   | M (52)     | 62   | 56   | -6  |
| 36   | M (52)     | 68   | 68   | 0   |
| 37   | M (45)     | 65   | 65   | 0   |
| 38   | H (52)     | 83   | 75   | -8  |
| 39   | M (23)     | 60   | 55   | -5  |
| 40   | M (37)     | 74   | 68   | -6  |
| 41   | H (72)     | 81   | 74   | -7  |
| 42   | M (34)     | 70   | 65   | -5  |
| 43   | M (36)     | 60   | 55   | -5  |
| 44   | M (42)     | 84   | 79   | -5  |
| 45   | H (38)     | 75   | 80   | +5  |
| 46   | M (52)     | 49   | 43   | -6  |

Abreviaturas: **S/E:** Sexo y Edad en años; **PCIT:** Peso Corporal al Inicio de la Terapia; **PCFT:** Peso Corporal al Final de la Terapia; **DIF:** Diferencia de peso corporal

(Salamanca, Chile, 2012)

En cuanto a las pruebas de laboratorio recomendadas (hemograma y función hepática), en 37/60 casos (61,66%) del grupo de estudio existe registro completo o parcial de resultados (Anexo 2). En 12 de ellos (32,34%), se registran resultados de ambas pruebas antes, durante y después de la terapia, 2 (5,40%) de procedencia rural. Aun cuando los 37 pacientes debían registrar resultados de al menos 6 determinaciones durante los periodos mencionados (3 hemogramas y 3 funciones hepáticas), 78 de 222 determinaciones esperadas (35,13%), no cuentan con registros.

### 3. 3. Tolerancia a NFX

De acuerdo a los criterios establecidos en la Tabla 1 para evaluar tolerancia de NFX, fue posible determinar que solo en 7 (11,66%) pacientes del grupo de estudio (n=60) no se observó signos o síntomas asociados a la administración del fármaco durante el periodo

de tratamiento, mientras que en 49 (81,66 %) (Cuadros 3 y 4) se presentó al menos una manifestación clínica que alteró su normal estado de salud. En 9 de ellos, fue necesario suspender la terapia por efectos clínicos registrados (18,36%) (Cuadro 7).

Las manifestaciones clínicas observadas permitieron determinar que la tolerancia fue *Mala* en 9 casos (16,07%), *Regular* en 40 (71,43%) y *Buena* en 7 (12,5%) (Cuadro 6).

Con resultados parciales de hemograma, fue posible determinar que solo un caso presentó mala tolerancia y lo mismo ocurrió para la tolerancia regular. Todos los resultados disponibles de los perfiles hepáticos, son indicadores de buena tolerancia a NFX (Cuadro 6).

**Cuadro 6. Determinación de la tolerancia a NFX, según criterios clínicos y de laboratorio, en pacientes que recibieron terapia entre 2008-2011.**

| TOLERANCIA     | Manifestaciones clínicas |    |   |    | Total        |
|----------------|--------------------------|----|---|----|--------------|
|                | U                        | R  | H | M  |              |
| <b>MALA</b>    | 7                        | 3  | 1 | 8  | 9 (16,07 %)  |
| <b>REGULAR</b> | 14                       | 26 | 6 | 34 | 40 (71,43 %) |
| <b>BUENA</b>   | 3                        | 4  | 0 | 7  | 7 (12,50 %)  |
|                |                          |    |   |    | 56*          |
|                | Hemograma                |    |   |    | Total        |
|                | U                        | R  | H | M  |              |
| <b>MALA</b>    | 0                        | 1  | 0 | 1  | 1            |
| <b>REGULAR</b> | 1                        | 0  | 0 | 1  | 1            |
| <b>BUENA</b>   | 14                       | 7  | 2 | 19 | 21           |
|                |                          |    |   |    | 23**         |
|                | Perfil hepático          |    |   |    | Total        |
|                | U                        | R  | H | M  |              |
| <b>MALA</b>    | 0                        | 0  | 0 | 0  | 0            |
| <b>REGULAR</b> | 0                        | 0  | 0 | 0  | 0            |
| <b>BUENA</b>   | 15                       | 8  | 2 | 21 | 23           |
|                |                          |    |   |    | 23**         |

Abreviaturas, U: Urbano; R: Rural; H: Hombre; M: Mujer

(Salamanca, Chile, 2012)

\* Número de pacientes tratados con NFX, que efectivamente presentaron registros clínicos durante la terapia.

\*\* Número de pacientes con pruebas de laboratorio realizadas en tratamiento con NFX, ver Anexo 2

### 3. 4. Adherencia a NFX

Resultó *Buena* en la mayoría de los casos, es decir, se observó cumplimiento del tratamiento en 46 pacientes (76,67%), *Regular* en 13 casos (21,67%), que suspendieron el NFX y 1 paciente (1,66%) presentó una adherencia *Mala* al medicamento, rechazando el inicio de la terapia. No se observaron diferencias en el cumplimiento de tratamiento según la coexistencia de otras enfermedades o de tratamientos concomitantes.

### 3. 5. Causas de suspensión de terapia

En el Cuadro 7, se describen las causas de suspensión de NFX registradas en 13 casos del estudio. Entre las manifestaciones clínicas destacan alteraciones del aparato digestivo, sistema nervioso central y periférico, reacciones cutáneas adversas y problemas del aparato locomotor. Un caso fatal, cuya muerte se ha asociado a la administración de NFX, corresponde a una mujer de 60 años tratada bajo CI, que presentó entre otras alteraciones, eritrodermia y rabdomiolisis masiva con falla renal (Caso 2, Cuadro 7). Los antecedentes clínicos, farmacológicos y co-morbilidad entre otros, se encuentran bajo revisión.

**Cuadro 7. Registros de historia clínica y de suspensión de terapia, en pacientes que fueron tratados con NFX entre los años 2008 – 2011.**

| Caso | S/E    | P | P co-M | Causa de suspensión de la terapia con NFX   | Días hasta RAM |
|------|--------|---|--------|---|----------------|
| 1    | H (56) | U | no     | Epigastralgia severa  | 12             |
| 2    | M (60) | U | SR     | Eritrodermia<br>Rabdomiolisis masiva con fallo renal<br>Neumonía<br>Requirió hospitalización (diálisis, ventilación asistida)<br>Shock séptico y muerte 4/12/11 | 21             |
| 3    | M (38) | R | SR     | SR  | SR             |
| 4    | M (59) | U | si     | Epigastralgia severa<br>Nauseas<br>Cefalea  | 12             |
| 5    | M (54) | U | SR     | SR  | 19             |
| 6    | M (58) | U | si     | Anorexia<br>Astenia<br>Mialgias   | 24             |
| 7    | M (53) | U | no     | Rash cutáneo generalizado   | 29             |
| 8    | M (47) | R | SR     | SR  | 34             |
| 9    | M (54) | R | si     | Epigastralgia severa, nauseas, vómitos, polidipsia<br>Cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, mareos, astenia<br>Rash cutáneo<br>Requirió hospitalización        | 50             |
| 10   | M (18) | R | no     | Embarazo  | SR             |
| 11   | M (52) | R | si     | Epigastralgia severa, nauseas, vómitos<br>Cefalea, desconcentración, parestias<br>Astenia, polidipsia, fiebre, dolor torácico                                   | SR             |
| 12   | M (58) | U | no     | Cefalea, astenia, fiebre, polidipsia<br>Temblores corporales, palpitaciones   | 29             |
| 13   | M (54) | U | no     | Epigastralgia severa, vómitos, mialgia  | SR             |

(Salamanca, Chile, 2012)

**Abreviaturas:** S/E: Sexo y Edad en años; H: Hombre; M: Mujer; P: Procedencia; U: Urbano; R: Rural; P co-M: Presencia de co-Morbilidad; RAM: Reacción Adversa a Medicamento; SR: Sin Registros.

#### 4. Discusión

La base de todo tratamiento médico en el que se utilizan fármacos con potenciales efectos adversos, es la calidad del proceso terapéutico en todos sus aspectos. El uso de NFX en el tratamiento de la enfermedad de Chagas requiere del establecimiento de estrictos criterios de inclusión y exclusión, análisis de enfermedades preexistentes y de los fármacos prescritos, correcta dosificación del medicamento, control de la administración, farmacovigilancia de reacciones adversas a medicamentos (RAM), consejería al paciente y entrenamiento del equipo de salud a cargo, entre otros factores relevantes del proceso. En cuanto a la definición de los criterios de selección para el tratamiento con NFX, está contraindicado en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia; alcoholismo crónico, hepatopatías, nefropatías y hemopatías graves (Rodrigues & De Castro, 2002; Apt & Zulantay, 2011). En este reporte, un 43,33% de los pacientes tratados registran antecedentes de co-morbilidad (Cuadro 2), no obstante, no se evidenció la presencia de patologías o estado fisiológico que contraindicara la utilización de NFX.

Respecto al límite etario de los adultos con enfermedad de Chagas crónica que reciben tratamiento con medicamentos tripanocidas, las normativas nacionales e internacionales recomiendan ofrecer el tratamiento etiológico a infectados de hasta 50 años, informando adecuadamente sobre los beneficios y efectos adversos potenciales de las drogas utilizadas (Bern *et al.*, 2007; Viotti *et al.*, 2012). Otros estudios con NFX y BNZ, han incluido pacientes entre 50 y 60 años (Lauria-Pires *et al.*, 2000; Fabbro De Suasnabar *et al.*, 2000). Otros ensayos clínicos con BNZ y placebo, incorporan individuos entre 18 y 75 años de edad (Matta-Guedes *et al.*, 2012). En el presente estudio, 19/60 pacientes (31,66%) y cuyas edades fluctuaban entre 51 y 60 años de edad, recibieron NFX (Figura 1) bajo los criterios médicos y de inclusión/exclusión establecidos. 9 de ellos (47.3%) registraron suspensión de terapia (Cuadro 7), concordante con la literatura que describe mejor tolerancia de NFX en lactantes y niños pequeños (Freilij & Altcheh, 1995; Guhl, 2000; Apt, 2010; Altcheh *et al.*, 2011; Apt & Zulantay, 2011).

Los mecanismos de las diferencias de tolerancia según edad, no han sido explicados adecuadamente y la posibilidad de que la producción de metabolitos tóxicos juegue un rol importante en este aspecto, no ha sido evaluada (Altcheh *et al.*, 2012).

En pacientes con enfermedades preexistentes registradas al inicio de la terapia con NFX (n=26), el 96,15% presentó efectos adversos durante el tratamiento. La administración de fármacos específicos para estas patologías, paralelo al uso de tripanocidas, puede resultar desacertado, por tanto, no sólo se debería excluir en el tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica a pacientes con los criterios de exclusión establecidos hasta ahora, sino además, a aquellos pacientes que requieran recibir fármacos durante el tratamiento que afectasen el metabolismo del tripanocida (Rodríguez-Guardado *et al.*, 2012) y por consiguiente el resultado de la terapia.

La diabetes se registró en el 15,38% de las enfermedades preexistentes observadas en el presente estudio, siendo todos los casos mujeres. En esto hay una clara concordancia, ya que la diabetes es una co-morbilidad muy frecuente en la mujer con enfermedad de Chagas, complicando muchas veces la cardiopatía, acelerando su evolución desfavorable (Gimenez & Mitelman, 2009).

Entre 1999 y 2010, se realizó un estudio para evaluar la acción del BNZ en pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica y se consideró a la hipertensión como uno de los criterios para excluir a los pacientes del tratamiento tripanocida (Riarte *et al.*, 2012). Toda co-morbilidad requiere de medicación y se debe considerar que las interacciones medicamentosas son causantes de 4,4% de todas las hospitalizaciones atribuidas a fármacos representando el 4,6% de todas las RAM en pacientes hospitalizados (Gac, 2012).

La media de edad de los pacientes que presentaron co-morbilidad fue de 46 años, superando levemente el promedio de edad del grupo de estudio (42 años) y la media de 39 años de pacientes sin co-morbilidad. Esto lo consideramos relevante, ya que el número de medicamentos recibidos y la edad avanzada, es un factor clave en la frecuencia de aparición de efectos adversos a medicamentos (Gac, 2012).

En relación a las pruebas de laboratorio recomendadas antes de iniciar tratamiento con NFX, las pruebas de función hepática y hemograma deben ser normales. Se considera motivo de exclusión de la terapia con tripanocidas, pacientes que presenten aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) > 2,5 veces el límite superior



normal en el momento del tamizaje y la creatinina sérica no debe ser > 2,5 mg/dl (Montoya, 2000; Morillo, 2012).

Apt (1999) describe que para detectar efectos secundarios en el uso de tripanocidas se deben realizar pruebas de bilirrubinemia, colesterol total, AST, ALT y fosfatasas alcalinas, no sólo antes de la terapia, sino que una vez al mes de iniciada ésta y hasta 30 días después al término del tratamiento. Asimismo, otras fuentes coinciden en realizar controles al inicio, a los 15/20 días y al terminar la terapia, incluyendo entre las pruebas de laboratorio, hemograma, creatinina o urea y transaminasas, además, de prueba de embarazo en púberes y adultas. En el presente estudio 37/60 pacientes del grupo de estudio presentaron registros completos o parciales de hemograma y función hepática. En los 23 restantes no se obtuvo registro de su realización. Si bien más del 80% de las pruebas de laboratorio disponibles pre-tratamiento con NFX fueron normales, no es posible concluir su utilidad debido a registros insuficientes durante y al término de la terapia, sugiriendo la adecuada solicitud y registro de pruebas de laboratorio en el control de tolerancia por NFX.

BNZ y NFX son en la actualidad los únicos medicamentos disponibles para la infección por *T. cruzi* (Morel & Lazdins, 2003; Sosa-Estani *et al.*, 2009; MINSAL, 2011; Morillo, 2012). El NFX tiene acción tripanocida contra las formas tripomastigote y amastigote del *T. cruzi*, se absorbe bien por vía oral, difunde con rapidez a los tejidos y se metaboliza abundantemente, eliminándose los metabolitos por riñón. Sus niveles séricos son bajos (llegando su pico en 3,5 hrs.), por lo que puede suponerse un volumen de distribución amplio (Flores, 1997; Vives *et al.*, 2004).

Las tasas de respuesta terapéutica del NFX dependen de la fase de la enfermedad, en los casos de infección crónica el grado de evidencia se reduce considerablemente, llegándose a conseguir unas tasas de curación entre el 15 y el 40% (Bern, 2011).

El tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica en pacientes adultos, aún es una interrogante en el control de esta zoonosis endémica. Si a las cifras de curación insuficientes mencionadas, se agrega la elevada tasa de efectos adversos, que en aproximadamente un 20% de los casos obliga a suspender la medicación, se reduce

considerablemente la tasa de éxito del medicamento (Urbina & Docampo, 2003; Molina *et al.*, 2012).

Del total de 60 pacientes en estudio, 13 (21,66%) suspendieron su terapia, 9 de ellos por mala tolerancia, incluyendo una paciente que falleció por causas eventualmente asociadas a la administración con NFX. Sólo en 7 (11,66%) pacientes (incluyendo una mujer que resultó embarazada) no se presentaron efectos adversos.

En este estudio, los problemas de salud que presentaron los pacientes durante el tratamiento fueron diversos, concordante con las investigaciones que se han realizado desde 1969 en casos agudos y crónicos de la enfermedad de Chagas administrando NFX (Rodrigues & De Castro, 2002). Otros estudios con altas tasas de efectos adversos y suspensión temprana del tratamiento también avalan las observaciones realizadas en el presente estudio (Morel & Lazdins, 2003; Sosa-Estani *et al.*, 2004; Molina *et al.*, 2012).

Los efectos colaterales de NFX más frecuentes son anorexia, pérdida de peso, alteraciones psíquicas, excitabilidad o somnolencia, polineuropatía periférica, dermatitis alérgica, mialgias, artralgias y manifestaciones digestivas, como náusea, diarrea, vómito y cólico intestinal (Stoppani, 1999; Faúndez *et al.*, 2005; Sosa-Estani *et al.*, 2009).

La actividad anti-*T. cruzi* de BZN y NFX, así como su toxicidad, es consecuencia de la reducción de su grupo nitro por el sistema citocromo P450 lo que podría dar lugar a toxicidad aditiva (Pérez-Molina *et al.*, 2012).

En el presente estudio, el 95,91% de los pacientes con RAM, presentaron alteraciones clínicas conjuntas (Cuadros 3 y 4). Si comparamos estos resultados con lo descrito por otros autores (Cuadro 8), encontramos concordancia con el tipo de manifestaciones clínicas registradas. Sin embargo, las alteraciones cutáneas tuvieron una menor frecuencia que lo indicado por algunos autores, encontrándose en esta investigación aproximadamente un 26% de reacciones cutáneas durante el tratamiento, mientras que en este tipo de alteraciones, Apt (1999), reporta la observación en el 30% de los casos, de dermatitis atópica leve o severa, por lo general después del noveno día de tratamiento. Pérez-Molina *et al.* (2012), describe un 83,3% de pacientes con reacciones adversas asociadas a NFX, de los cuales, el 27,8% suspendió el fármaco, principalmente por

intolerancia gastrointestinal y/o alteraciones del sistema nervioso periférico. Los resultados obtenidos en nuestro estudio son concordantes con lo descrito, ya que más del 85% de los casos tratados con NFX presentaron efectos adversos.

En relación a los antecedentes registrados en los pacientes tratados con NFX, sin duda, la pérdida de peso corporal es un elemento de especial interés. En este sentido, Vives *et al.* (2004), señalan que posterior a un tratamiento prolongado, la anorexia puede ser tan severa como para ocasionar pérdida de peso que obligue a la suspensión del tratamiento. Del mismo modo, terapias sin una supervisión adecuada del peso corporal y el ajuste de las dosis de NFX podrían eventualmente inducir al abandono temprano de la terapia.

Recientemente, Pérez-Molina *et al.* (2012), determinan tolerancia a NFX, basados en la graduación de los efectos adversos según criterios del National Cancer Institute (CTCAE; Versión 3.0, 2006). Sus resultados de tolerancia son Buena: 16,6%, Regular: 55,6% y Mala: 27,8%. En nuestro estudio se mantiene la tendencia de presentación de tolerancia en el orden de regular > mala > buena, según los criterios para determinar la tolerancia descritos en la Tabla 1. En el presente estudio, muchos pacientes con tolerancia regular al NFX, cumplieron con la terapia por decisión personal y/o apoyo familiar, a pesar de haber referido síntomas severos durante todo el tratamiento.

**Cuadro 8. Comparación entre los efectos adversos atribuibles al NFX descritos en la literatura y las alteraciones clínicas observadas en pacientes que recibieron terapia con NFX entre 2008 – 2011 en la comuna de Salamanca, Chile**

| Efectos secundarios atribuibles a NFX*  | Alteraciones clínicas registradas en el presente estudio   |
|---|--|
| <u>Manifestaciones digestivas:</u><br>Epigastralgia, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia.  | Epigastralgia, náuseas, vómitos, diarrea, constipación, disfagia, odinofagia, tenesmo.   |
| <u>Reacciones cutáneas:</u><br>Dermatitis atópica y alérgica, Steven-Jhonson, eritema, rash sensible a la luz   | Rash cutáneo, prurito, urticaria.  |
| <u>Alteraciones Neurobiológicas:</u><br>Cefalea, excitabilidad, alteración del sueño, polineuropatía periférica, alucinaciones, psicosis, neuropatía sensorial. | Cefalea, pérdida temporal de memoria, parestesia, alteraciones del sueño, alucinaciones, desconcentración, fotofobia.              |
| <u>Alteraciones del Aparato locomotor:</u><br>Mialgia, artralgia.   | Mialgia, artralgia, edema de miembros.   |
| <u>Otros signos y síntomas:</u><br>Anorexia, temblores corporales, ictericia, ansiedad, disnea, infiltrados pulmonares, anafilaxia, astenia, fiebre             | Anorexia, polidipsia, astenia, fiebre, temblores corporales, dolor torácico, sudoración, tinnitus, depresión, mareos, taquicardia. |

Salamanca, Chile, 2012

\* Stoppani, 1999; Rodrigues & De Castro, 2002; Vives *et al.*, 2004; Faúndez *et al.*, 2005; Gascón *et al.*, 2007.; OPS, 2009; Sosa-Estani *et al.*, 2009; Maya *et al.*, 2010; Apt & Zulantay, 2011; Pérez-Molina *et al.*, 2012; Altcheh *et al.*, 2012; Fuentes *et al.*, 2012

## 5. Conclusiones

El presente estudio permite concluir que las RAM atribuibles al uso de NFX, pueden aparecer en cualquier momento de la terapia.

Los pacientes presentan, al mismo tiempo, más de un tipo de reacción adversa, limitando de sobremanera su calidad de vida y/o desempeño laboral.

La incidencia de efectos adversos por NFX en pacientes con enfermedad de Chagas crónica, podría estar relacionada con la presencia de co-morbilidades; el tratamiento de la hipertensión, diabetes y el hipotiroidismo junto al uso de NFX forman una interacción medicamentosa que desde el punto de vista farmacológico, requiere evaluación, así mismo, trastornos depresivos o antecedentes de depresión anterior, podrían exacerbar los efectos secundarios de NFX.

La edad de los pacientes influiría en la presentación de las RAM, sin embargo, un promedio de edad bajo los 50 años, no presenta diferencia significativa en la aparición de efectos adversos asociados al NFX.

La disminución del peso corporal podría aumentar la incidencia de efectos secundarios y/o agravar otros, sino se ajusta la dosis de NFX al nuevo peso durante los 60 días que dura la administración del fármaco.

Según lo observado, no existe una relación sexo-presentación de RAM atribuibles al NFX, lo mismo ocurre con la procedencia de los pacientes.

Las pruebas de laboratorio deben constituir un parámetro tangible que requiere de una solicitud adecuada y mejores registros.

La tolerancia de NFX es regular; se requiere adecuada farmacovigilancia y acompañamiento del paciente por parte del equipo de salud; educación continua de los equipos de salud, incluido los procedimientos de notificación por RAM que aparezcan durante o después de la terapia con NFX a fin de suspender la administración del fármaco cuando sea necesario.

Consideramos de relevancia informar a la comunidad científica de los hallazgos observados en este estudio, con el fin de contribuir a la discusión en relación a las RAM y al costo-beneficio de NFX en el tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica.

Este trabajo, se enmarca en el estudio de evaluación de eficacia parasitológica de NFX para el tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica (Proyecto Fondecyt 1100768, Zulantay I., Apt W. *et al.*, 2010-2013).

---

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores agradecen en forma especial a todo el personal de salud de los centros hospitalarios urbanos y rurales de la provincia de Choapa por su disposición en la atención de los pacientes con enfermedad de Chagas crónica.

## REFERENCIAS

ALTCHEH J, MOSCATELLI G, MORINI S, MASTRANTONIO G, MARSON E (2012) Estudios farmacológicos de benznidazol y nifurtimox en niños y mujeres lactantes con enfermedad de Chagas. In: VIII Taller sobre la enfermedad de Chagas importada: avances en el tratamiento antiparasitario. 5 de marzo de 2012. Barcelona, España; pp 40-44.

ALTCHEH J, MOSCATELLI G, MORINI S, FREILIJ H (2011) Adverse events after the use of benznidazole in infants and children with Chagas disease. *Pediatrics* 127: 212-218.

APT W, ZULANTAY I (2011) Estado actual en el tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Rev Med Chile* 139: 247-257.

APT W (2010) Current and developing therapeutic agents in the treatment of Chagas disease. *Drug Design, Development and Therapy* 4: 243-253.

APT W, HEITMANN I, JERCIC M, JOFRÉ L, MUÑOZ P (2008) Enfermedad de Chagas en el adulto, la infancia y adolescencia. *Rev Chil Infect* 25 (3): 194-199.

APT W, ZULANTAY I, HEITMANN I, JERCIC M, JOFRÉ L (2006) Guías Clínicas de la Enfermedad de Chagas. Gobierno de Chile, MINSAL, División Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Enfermedades Transmisibles, Unidad de Enfermedades Emergentes y Reemergentes; pp 5-14.

APT W (1999) Tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Parasitol día* 23: 3-4.

BERN C (2011) Antitrypanosomal therapy for cronic Chagas' disease. *N Engl J Med* 364: 2527-34.

BERN C, MONTGOMERY S, HERWALDTH B, RASI A (2007) Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA* 298 (18):2171-81

FABBRO DE SUASNABAR D, ARIAS E, STREIGAR M (2000) Evolutive behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazole) and untreated chronic chagasic patients. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 42: 99–109.

FAUNDEZ M, PINO L, LETERIER P, ORTIZO C (2005) Buthionine Sulfoximine Increases the Toxicity of Nifurtimox and Benznidazole to *Trypanosoma cruzi*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 49 (1): 126-130.

FLORES C (1997) Farmacología humana. 3ra edición. Masson, S.A. Barcelona, España; pp 1228-1230.

FREILIJ H, ALTCHEH J (1995) Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. Clin Infect Dis 21: 551-5.

FUENTES R, MATURANA M, DE LA CRUZ R (2012) Eficacia de nifurtimox para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Chagas crónica. Rev Chil Infect 29 (1): 82-86

GAC H (2012) Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores. Rev Med Clin Condes 23 (1): 36-41.

GASCÓN J, ALBAJAR P, CAÑASC E, FLORES M (2007) Diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en áreas donde la infección por *T. cruzi* no es endémica. Rev Esp Cardiol 60: 285-93.

GIMÉNEZ L, MITELMAN J (2009) La Mujer y la Enfermedad de Chagas. Simposio del Comité de Chagas. <http://www.fac.org.ar/6cvc/llave/c063>[Consulta 10-05-2012]

GUHL F (2000) Enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis Americana. Rev. Med 22 (2): 87-95.

LAURIA-PIRES L, BRAGA MS, VEXEN A (2000) Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti-*T. cruzi* nitroderivates. Am J Trop Med Hyg 63: 111-118

MATTA-GUEDES PM, GUTIERREZ FR, NASCIMENTO MS, DOVALLE-MATTA MA, SILVA JS. (2012) Antiparasitical chemotherapy in Chagas disease cardiomyopathy: current evidence. Trop Med Int Health E-pub June 2012.

MAYA JD, ORELLANA M, FERREIRA J, KEMMERLING U, LÓPEZ-MUÑOZ R, MORELLO A (2010) Chagas disease: Present status of pathogenic mechanisms and chemotherapy Biol Res 43: 323-331.

MINSAL (2011) (Ministerio de Salud), Gobierno de Chile, Subsecretaria de Salud Pública, Departamento de Epidemiología. Circular de vigilancia de enfermedad de Chagas; pp 1-11.

MOLINA I, GÓMEZ J, SALVADOR F, TREVIÑO B (2012) Evaluación de posaconazol como nuevo agente contra la enfermedad de Chagas. **In:** VIII Taller sobre la enfermedad de Chagas importada: avances en el tratamiento antiparasitario. 5 de marzo de 2012. Barcelona, España; pp 21-22.

MONTOYA R (2000) Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Rev Med 53: 134-140.

MOREL CM, LAZDINS J (2003) Chagas disease. Nat Rev Microbiol 1:14-5.

MORILLO C. (2012) The benznidazole evaluation for interrupting tripanosomiasis. **In:** VIII Taller sobre la enfermedad de Chagas importada: avances en el tratamiento antiparasitario. 5 de marzo de 2012. Barcelona, España; pp 35-39.

OPS: ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE SALUD (2009) Guía para vigilancia, prevención, control y manejo clínico de la enfermedad de Chagas aguda transmitida por alimentos; pp 11-30.

PÉREZ-MOLINA JA, SOJO-DORADO J, NORMAN F, MONGE-MAILLO B (2012) Tolerabilidad al nifurtimox en pacientes con reacciones de hipersensibilidad al benznidazol. **In:** VIII Taller sobre la enfermedad de Chagas importada: avances en el tratamiento antiparasitario. 5 de marzo de 2012. Barcelona, España; pp 27-28.



RIARTE A, VELÁZQUEZ E, PRADO N, SCHIJMAN AG (2012) Tratamiento en pacientes adultos. Una evaluación preliminar de un ensayo clínico aleatorizado con benznidazol en la enfermedad de Chagas crónica. **In:** VIII Taller sobre la enfermedad de Chagas importada: avances en el tratamiento antiparasitario. 5 de marzo de 2012. Barcelona, España; pp 30-35.

RODRIGUES J; DE CASTRO S (2002) A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 97(1): 3-24.

RODRÍGUEZ-GUARDADO A, RODRÍGUEZ M, PÉREZ F, CARCABA V (2012) Prevención de las reacciones adversas asociadas al benznidazol mediante el uso combinado de dosis escalonadas y dexclorfeniramina. **In:** VIII Taller sobre la enfermedad de Chagas importada: avances en el tratamiento antiparasitario. 5 de marzo de 2012. Barcelona, España; pp 26-27.

ROZAS M, BOTTO-MAHAN C, CORONADO X, ORTIZ S, CATTAN P (2005) Short report: *Trypanosoma cruzi* infection in wild mammals from a Chagasic area of Chile. Am J Trop Med Hyg 73: 517-519.

SOSA-ESTANI S, COLANTONIO L, SEGURA L (2012) Therapy of Chagas disease: implications for levels of prevention. J Trop Med 2012: (in press) E pub Mar 5.

SOSA-ESTANI S, VIOTTIV R, SEGURA L (2009) Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 104 (I): 167-180.

SOSA-ESTANI S, SEGURA L (2006) Etiological treatment in patients infected by *Trypanosoma cruzi*: experiences in Argentina. Curr Opin Infect Dis 19: 583-587.

SOSA-ESTANI S, ARMENTI A, ARAUJO G, VIOTTI R, LOCOCO B, RUIZ-VERA B (2004) Tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol y ácido tióctico. Medicina (BAires) 64: 1-6.

STOPPANI A (1999) Quimioterapia de la enfermedad de Chagas. Medicina (Buenos Aires) 59 (II): 147-165.

URBINA JA, DOCAMPO R (2003) Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. Trends Parasitol 19 (11): 495-501.

VIOTTI R, VIGLIANO C, LOCOCO B, PETTI M, BERTOCHI G, ALVEREZ MG (2012) Nuevas evidencias de efectividad del tratamiento antiparasitario en la enfermedad de Chagas crónica. **In:** VIII Taller sobre la enfermedad de Chagas importada: avances en el tratamiento antiparasitario. 5 de marzo de 2012. Barcelona, España; pp 11-16.

VIVES E, VENTRIGLIA M, MEDVEDOVSKY D, ROTHLIN R (2004) Farmacología II: nitroimidazoles y nitrofuranos. <http://farmacomedia.files.wordpress.com> [Consulta 11- 10 - 2011]

WHO: World Health Organization (2006) Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. OPS/HDM/CD/425-06, Pan American Health Organization (PAHO), Washington, DC, USA. <http://www.who.int/en/> [Consulta 24- 06 - 2012]

ZULANTAY I, APT W, RODRÍGUEZ J, VENEGAS J, SÁNCHEZ G (1998) Serologic evaluation of treatment of chronic Chagas disease with allopurinol and itraconazole. Rev Med Chile 12 (6): 265-270.

Anexo 1. Características basales de procedencia y sexo de los pacientes.

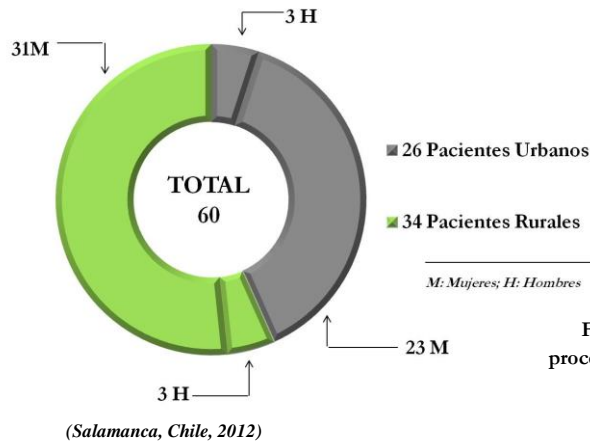


Figura 4. Distribución de los casos clínicos, según procedencia y sexo. Expresados en números de pacientes



Figura 5. Detalle del mapa rutero de la IV región ([www.portaldeelqui.cl](http://www.portaldeelqui.cl)).

Situación de la ciudad de Salamanca. Y de algunos sectores rurales incluidos en el presente estudio, tales como: Arboleda Grande, San Agustín, El Tambo, Palquial, Jorquera, Limpo, Chillepín, Tranquilla, Coirón, Batuco

## Anexo 2. Registros de pruebas de laboratorio.

### Cuadro 9. Pacientes de sectores urbanos

| Caso | S/E (Años) | HEMOGRAMA   |            |              | PERFIL HEPATICO |            |              |
|------|------------|-------------|------------|--------------|-----------------|------------|--------------|
|      |            | Pre-terapia | En terapia | Post-terapia | Pre-terapia     | En terapia | Post-terapia |
| 1    | H (58)     | Normal      | Normal     | Normal       | Normal          | Normal     | GPT 36       |
| 2    | M (25)     | SR          | Normal     | SR           | SR              | Normal     | SR           |
| 3    | M (45)     | SR          | Normal     | Normal       | SR              | Normal     | Normal       |
| 4    | M (43)     | Normal      | Normal     | Normal       | Normal          | Normal     | Normal       |
| 5    | M (45)     | Normal      | T leve     | SR           | Normal          | Normal     | SR           |
| 6    | M (54)     | Normal      | Normal     | Normal       | Normal          | Normal     | Normal       |
| 7    | M (47)     | SR          | Normal     | SR           | SR              | Normal     | SR           |
| 8    | M (42)     | Normal      | Normal     | Normal       | Normal          | Normal     | Normal       |
| 9    | M (19)     | Normal      | Normal     | Normal       | Normal          | Normal     | Normal       |
| 10*  | M (59)     | Normal      | SR         | SR           | Normal          | SR         | SR           |
| 11*  | M (58)     | Normal      | SR         | SR           | Normal          | SR         | SR           |
| 12   | M (49)     | Anemia M-H  | Normal     | Anemia M-H   | Normal          | Normal     | Normal       |
| 13   | M (33)     | Normal      | Normal     | Normal       | Normal          | Normal     | Normal       |
| 14   | M (57)     | Normal      | Normal     | Normal       | Normal          | Normal     | Normal       |
| 15   | M (52)     | Normal      | Normal     | Normal       | Normal          | Normal     | Normal       |
| 16   | H (52)     | Normal      | SR         | SR           | Normal          | SR         | SR           |
| 17   | M (42)     | Normal      | Normal     | T leve       | Normal          | Normal     | Normal       |
| 18   | M (52)     | SR          | Normal     | SR           | SR              | Normal     | SR           |

(Salamanca, Chile, 2012)

Laboratorio Clínico del Hospital de Salamanca

Abreviaturas: S/E años: sexo y edad en años; H: hombre; M: mujer; SR: sin registro

\* Suspendieron tratamiento

### Cuadro 10. Pacientes de sectores rurales

| Caso | S/E (Años) | HEMOGRAMA   |            |              | PERFIL HEPATICO |            |              |
|------|------------|-------------|------------|--------------|-----------------|------------|--------------|
|      |            | Pre-terapia | En terapia | Post-terapia | Pre-terapia     | En terapia | Post-terapia |
| 1    | H (52)     | Normal      | Normal     | SR           | Normal          | Normal     | SR           |
| 2    | M (41)     | Normal      | SR         | Normal       | Normal          | SR         | Normal       |
| 3    | M (43)     | Normal      | Normal     | SR           | Normal          | Normal     | SR           |
| 4    | M (39)     | Normal      | Normal     | SR           | Normal          | Normal     | SR           |
| 5    | M (43)     | Normal      | Normal     | SR           | Normal          | Normal     | SR           |
| 6    | M (50)     | Normal      | SR         | SR           | Normal          | SR         | SR           |
| 7    | M (24)     | Normal      | SR         | SR           | Normal          | SR         | SR           |
| 8    | M (23)     | Normal      | SR         | SR           | Normal          | SR         | SR           |
| 9    | H(34)      | Normal      | SR         | SR           | Normal          | SR         | SR           |
| 10*  | M (47)     | SR          | Normal     | SR           | SR              | Normal     | SR           |
| 11   | M (25)     | Normal      | SR         | SR           | Normal          | SR         | SR           |
| 12   | M (45)     | Normal      | Normal     | Normal       | Normal          | Normal     | Normal       |
| 13   | M (52)     | L leve      | L severa   | L leve       | Normal          | Normal     | Normal       |
| 14   | M (45)     | Normal      | SR         | Normal       | Normal          | SR         | Normal       |
| 15*  | M (52)     | Normal      | SR         | SR           | Normal          | SR         | SR           |
| 16   | M (23)     | Normal      | SR         | SR           | Normal          | SR         | SR           |
| 17   | M (37)     | Normal      | SR         | SR           | Normal          | SR         | SR           |
| 18   | M (34)     | Normal      | Normal     | SR           | Normal          | Normal     | SR           |
| 19   | H (38)     | Normal      | SR         | SR           | Normal          | SR         | SR           |

(Salamanca, Chile, 2012)

Laboratorio Clínico del Hospital de Salamanca

Abreviaturas: S/E años: sexo y edad en años; H: hombre; M: mujer; SR: sin registro

\* Suspendieron tratamiento