

Universidad Autónoma Juan Misael Saracho
Secretaría de Educación Continua
Departamento de Posgrado
Maestría en Educación Superior



Tesis de maestría

**PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS AL BENZNIDAZOL EN
ADULTOS DE 20 A 60 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS CRÓNICO
EN EL PROGRAMA CHAGAS HOSPITAL RUBÉN ZELAYA DE YACUIBA
2019**

Lic. Lilian Sandoval Apaza

**Tesis presentada a consideración de la Universidad Autónoma Juan
Misael Saracho, como requisito para la obtención del título de
Máster en farmacología clínica**

Tarija – Bolivia

2021

HOJA DE APROBACIÓN

Título Tesis

**PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS AL BENZNIDAZOL EN
ADULTOS DE 20 A 60 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS CRÓNICO
EN EL PROGRAMA CHAGAS DEL HOSPITAL RUBÉN ZELAYA DE
YACUIBA 2019**

Postulante:

Lic. Lilian Sandoval Apaza

Tribunal Calificador:

MSc. Ana María castrillo S.
Tribunal

MSc.Celia Miriam Bonillas A.
Tribunal

MSc. Soraya Ximena Cardozo Gira
Tribunal

Tarija, de de

El tribunal calificador de este trabajo no se solidariza con la forma, términos, modos y expresiones, vertidas en el mismo, siendo esta responsabilidad del autor (a)

DEDICATORIA

Primeramente, se lo dedico a Dios por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud, darme lo necesario para seguir adelante día a día para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mi amado esposo David que siempre estuvo brindándome su cariño, apoyo y comprensión y mis hijos David y Joaquín que fueron mi motivación e inspiración para poder superarme cada día más

Mi amada madre y hermanos que con sus palabras de aliento me dieron fuerza para cumplir con mis objetivos.

AGRADECIMIENTO

Quiero primeramente agradecer a Dios porque nos dio el don de la perseverancia para alcanzar nuestra meta.

A la universidad que nos abrió sus puertas para ser mejores personas y mejores profesionales.

A los catedráticos que se convirtieron en un ejemplo a seguir.

A mis compañeros ya que con ellos vivimos los buenos y malos momentos que solo se viven en la universidad y que con algunos más que compañeros fuimos verdaderamente amigos.

Gracias.

Lilian

RESUMEN

Las reacciones adversas al benznidazol en pacientes con Chagas puede afectar en el cumplimiento del tratamiento lo que nos llevó a realizar un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo para determinar prevalencia y tipo de reacciones adversas. Se incluyeron 56 pacientes de 20 a 60 años con diagnóstico de Chagas crónico tratados con benznidazol registrados en el programa de Chagas del Hospital Rubén Zelaya de Yacuiba durante la gestión 2019. La información fue recogida de las historias clínicas.

El 48.2% de los pacientes presentaron reacciones adversas, la localización de la reacción adversa fue el 48.1% digestiva, 25,9% dermatológica, 14,8% neurológica. El 92.6% fueron reacciones adversas leves y el 7.4% moderadas. Las reacciones adversas se presentaron mayormente en pacientes de 20 a 29 años con 44,5%, de 40 a 49 años 40,7%. En el sexo femenino 51.9 % en el masculino 41 %; los que cumplieron más de 50 días de tratamiento 66.7 % en los de menos de 50 días de tratamiento 33.3 %. En el área urbana 55 % y en área rural 45%.

Se concluye que la prevalencia de las reacciones adversas afecta a menos de la mitad de los pacientes en tratamiento con benznidazol.

No se presentaron reacciones adversas graves en ningún paciente durante el tratamiento con benznidazol, estas reacciones fueron leves y moderadas, siendo las RAM más frecuentes las digestivas

Palabras clave: reacciones adversas medicamentosas benznidazol Chagas crónico.

ÍNDICE GENERAL

<u>1. INTRODUCCIÓN</u>	<u>1</u>
1.1. ANTECEDENTES	2
1.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	8
1.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.4. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	10
1.5. OBJETIVOS	11
1.5.1. OBJETIVO GENERAL	11
1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
<u>2. MARCO TEÓRICO</u>	<u>12</u>
2.1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS	12
2.2. LA ENFERMEDAD DE CHAGAS	14
2.2.1. ETIOLOGÍA	14
2.2.2. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS	15
2.2.3. FORMA CRÓNICA	15
2.3. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS	18
2.3.1. FUNDAMENTOS DE ELECCIÓN DEL BENZNIDAZOL:	18
2.3.2. EVALUACIÓN CLÍNICA Y MANEJO DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD POR FÁRMACOS	21
2.3.3. HISTORIA CLÍNICA	21
2.3.4. EXAMEN CLÍNICO	22
2.3.5. BENZNIDAZOL	26
2.3.5.1. Efectos antiprotozoarios y mecanismo de acción.....	27
2.3.5.2. Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción	28
2.3.5.3. Presentación.....	28
2.3.5.4. Usos terapéuticos.....	29
2.3.5.5. Dosificación	31
2.3.6. INDICACIÓN DE TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES.....	31
2.3.7. INDICACIONES PARA EFECTUAR TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS	32
2.3.8. TRATAMIENTO EN LA FASE CRÓNICA	33
2.4. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	34
2.5. EFECTOS ADVERSOS DEL BENZNIDAZOL.	35
2.5.1. EVALUACIÓN CLÍNICA DE LAS REACCIONES ADVERSAS AL BENZNIDAZOL	35
2.5.2. CONTROL Y SEGUIMIENTO DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS.	35
2.5.3. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS REACCIONES ADVERSAS POR BENZNIDAZOL	36

2.5.3.1. Clasificación de las reacciones adversas según gravedad.....	36
2.5.3.2. Clasificación de las reacciones adversas según localización clínica	36
2.5.3.2.1. Reacciones de hipersensibilidad dérmica.	37
2.5.3.2.2. Neurológica (polineuropatía)	37
2.5.3.2.3. Alteraciones hematológicas	38
2.5.3.2.4. Trastornos digestivos y hepáticos	38
2.5.4. SEGUIMIENTO Y PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO	38

3. MATERIALES Y MÉTODOS 40

3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN Y ENFOQUE	40
3.2. MATERIALES.....	40
3.3. MÉTODOS Y TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN	40
3.3.1. MÉTODOS.....	40
3.4. VARIABLES.	41
3.4.1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	41
3.5. POBLACIÓN	43
3.5.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN	43
3.5.1.1. Criterios de inclusión.....	43
3.5.1.2. Criterios de exclusión.	44
3.6. MUESTRA	44
3.7. MUESTREO	44
3.8. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	44
3.9. DISEÑO DE INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	45
3.10. PLAN DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	45

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 46

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES..... 52

5.1. CONCLUSIONES	52
5.2. RECOMENDACIONES.	53

6. BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA..... 54

ANEXOS..... 58

Índice de tablas

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS AL BENZNIDAZOL HOSPITAL RUBÉN ZELAYA YACUIBA 2019	46
TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN LOCALIZACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS AL BENZNIDAZOL HOSPITAL RUBÉN ZELAYA YACUIBA 2019.....	46
TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN GRAVEDAD DE REACCIONES ADVERSAS HOSPITAL RUBÉN ZELAYA YACUIBA 2019	47
TABLA 4. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN PREVALENCIA DE RAM AL BENZNIDAZOL Y EDAD HOSPITAL RUBÉN ZELAYA YACUIBA 2019.....	48
TABLA 5. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN PREVALENCIA DE RAM AL BENZNIDAZOL Y SEXO HOSPITAL RUBÉN ZELAYA YACUIBA 2019	49
TABLA 6. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN PREVALENCIA DE RAM Y TIEMPO DE TRATAMIENTO CON BENZNIDAZOL HOSPITAL RUBÉN ZELAYA YACUIBA 2019 ..	50
TABLA 7. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN PROCEDENCIA HOSPITAL RUBÉN ZELAYA YACUIBA 2019.....	51

Lista de anexos

Anexo 1. Ficha de recolección de datos

Anexo 2. Base de datos

Anexo 3. Cartas de solicitud y aprobación para recolección de datos

1. Introducción

La enfermedad de Chagas causada por *Tripanosoma cruzi*, se trata con benznidazol, que tiene la desventaja de presentar eficacia parcial y alta toxicidad que van desde reacciones de hipersensibilidad a aplasia de la médula ósea. (1) El benznidazol es un derivado nitroimidazólico tripanocida que se absorbe rápidamente por el tracto digestivo. A las 2-4 horas se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas, que van disminuyendo luego con una semivida de 12 horas aproximadamente. El benznidazol se metaboliza parcialmente en el organismo y todos los metabolitos se eliminan rápidamente por la orina y las heces. A los pacientes con insuficiencia hepática, renal o hemática sólo se les deberá administrar el medicamento bajo estricta supervisión médica (2).

Los efectos adversos se dividen en tres tipos: Dermatológicos: erupción cutánea que aparece entre los 7-10 días de tratamiento, edema generalizado, fiebre, adenopatías, mialgia y artralgia, Hematológicos: depresión de la médula ósea con trombocitopenia, púrpura y agranulocitosis, que es la manifestación más grave, Neurológico: poli neuropatía, parestesia y polineuritis periférica.

Los efectos adversos al benznidazol son más frecuentes a medida que avanza la edad por ello es recomendable el tratamiento a más temprana edad, por ejemplo en el Chagas congénito los recién nacidos que son positivos para Chagas reciben tratamiento sin presentar prácticamente ninguna reacción adversa; en el Chagas crónico reciente infantil las reacciones adversas se presentan con mayor frecuencia y en el Chagas crónico del adulto las reacciones adversas suelen ser más frecuentes y en algunos casos más graves, sin embargo el seguimiento a los pacientes y la detección oportuna de una reacción adversa puede controlarse con fármacos antialérgicos cuando son leves a moderados y con la suspensión temporal del tratamiento cuando son más graves

Ante la importancia del tratamiento de la enfermedad de Chagas en su fase crónica para mejorar la esperanza y calidad de vida de los pacientes es importante conocer las características en nuestro medio respecto a las reacciones colaterales y adversas de uno de los pocos medicamentos para su tratamiento específico como es el benznidazol, en ese contexto en esta investigación se busca determinar la prevalencia y el tipo de reacciones adversas al benznidazol en pacientes adultos de 20 a 60 años con diagnóstico de Chagas crónico en el programa del hospital Rubén Zelaya de Yacuiba en la gestión 2019.

1.1. Antecedentes

En Argentina se realizó un estudio donde se evaluó y comparó el seguimiento y la notificación de reacciones adversas medicamentosas (RAM) en pacientes con enfermedad de Chagas tratados con benznidazol por dos equipos de salud con diferentes niveles de experiencia, mediante el uso de los expedientes médicos de 204 pacientes que participaron en el primer año de un programa de salud pública ampliado para la detección de casos de enfermedad de Chagas y su tratamiento, realizado en los 46 centros de atención primaria de salud del distrito de La Plata (Buenos Aires) en el 2014.

Ambos equipos tenían experiencia en la atención de pacientes con enfermedad de Chagas, estaban capacitados en la administración de benznidazol e incluían médicos experimentados, pero uno de los equipos nunca había usado benznidazol, mientras que el otro tenía tres años de experiencia por su participación en el proyecto piloto del programa. Los pacientes con pruebas serológicas positivas para la enfermedad de Chagas recibieron 5 mg/kg/día de benznidazol durante 60 días.

La mediana de edad de los pacientes era de 35 años y 84,3% eran mujeres. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el número de

reacciones adversas medicamentosas notificadas por el equipo de salud experimentado y el equipo sin experiencia (18 y 44, respectivamente; $P < 0.001$). Tanto la experiencia de los equipos de salud en la administración de benznidazol a los pacientes con enfermedad de Chagas como la duración del tratamiento se asociaron significativamente con la notificación de reacciones adversas medicamentosas (razones de posibilidades ajustadas, 0,340; intervalo de confianza de 95% [IC]: 0,177–0,652; y 0,967, IC: 0,942–0,993, respectivamente). La notificación de reacciones adversas medicamentosas aumentó a mayor edad de los pacientes; la frecuencia máxima (42,9%) se observó en las personas mayores de 50 años. Todas las interrupciones del tratamiento (nueve) fueron en pacientes atendidos por el equipo de salud sin experiencia. El nivel de experiencia en la administración de benznidazol a los pacientes con enfermedad de Chagas mostró una asociación significativa e inversa con la frecuencia de notificación de reacciones adversas medicamentosas: los miembros del equipo de salud sin experiencia tendieron a notificar más reacciones (3).

En Barcelona España el año 2015, una investigación sobre el perfil tóxico del benznidazol en pacientes con enfermedad de Chagas crónica y factores de riesgo y comparación del producto de dos fabricantes diferentes donde se afirma que el benznidazol se considera la opción de tratamiento de primera línea contra la enfermedad de Chagas, el principal inconveniente es su perfil de toxicidad.

Los principales objetivos de este estudio fueron describir los eventos adversos (EA) en pacientes con enfermedad de Chagas crónica tratados con benznidazol, determinar los factores de riesgo involucrados y comparar los perfiles tóxicos de dos preparaciones diferentes del medicamento de ELEA y Roche.

Un total de 746 pacientes fueron diagnosticados con la enfermedad de Chagas en un período de 5 años, y de estos 472 fueron tratados con benznidazol. Una alta proporción de pacientes ($n = 360$ [76%]) sufrió eventos adversos, siendo los más frecuentes los relacionados con hipersensibilidad (52,9% de los pacientes), cefalea (12,5%) y dolor epigástrico (10,4%). En 72 (12.7%) casos, el tratamiento se suspendió.

En general, las mujeres tuvieron una mayor incidencia de EA en comparación con los hombres (81.3% versus 66%, $P = 0.001$) y fueron sometidas a niveles más altos de eventos relacionados con la hipersensibilidad.

Los eventos dermatológicos, las manifestaciones del tracto digestivo y los síntomas generales tuvieron una mayor probabilidad de aparecer alrededor del día 10 y los EA neurológicos alrededor del día 40 después de comenzar el tratamiento.

Los pacientes tratados con el producto de benznidazol ELEA experimentaron más artrromialgia, neutropenia y trastornos neurológicos (principalmente parestesias) que los tratados con el producto de Roche. Ambos productos farmacéuticos dieron como resultado aproximadamente el mismo porcentaje de retiros permanentes.(4).

El año 2016 se publica un estudio sobre los factores que influyen en el abandono de tratamiento con benznidazol en pacientes con Chagas crónico y que iniciaron tratamiento en el Hospital San Antonio de los sauces. Municipio de Monteagudo en el periodo Enero – agosto de la gestión 2016.

El estudio tuvo un enfoque Cuantitativo, el tipo de la investigación fue observacional, descriptivo, transversal. La población de estudio fue de 182 pacientes diagnosticados con Chagas Crónico, no se sacó muestra de dicho

grupo de estudio por ser muy pequeño, se trabajó con un intervalo de confianza del 95%, un margen de error del 5%.

Entre los resultados se informa que la prevalencia en el abandono de tratamiento con benznidazol fue de 13.2%, es decir que de cada cien pacientes con Chagas crónico 13 abandonan el tratamiento. Del grupo que abandono el tratamiento 9 presentaron reacción cutánea (37,5%) y solo 1 presento una reacción digestiva (4,2%) y 14 individuos no presentaron una reacción (58,3%).

De aquellos que no abandonaron el tratamiento 44 presentaron reacción cutánea (27,8%), 17 presentaron reacción digestiva (10,8%) y 4 presentaron reacción neurológica (2,5%) y 93 no presentaron reacción (58,9%).

El Chi cuadrado fue de 2,19 para 3 grados de libertad con un nivel de confianza del 95%, por lo tanto, la relación entre las reacciones adversas que aparecen dentro del tratamiento con benznidazol, no son estadísticamente significativa con una probabilidad de 0.053 (5).

Se realizó un estudio del año 2017 en Morelos México con el objetivo de evaluar la adherencia al tratamiento terapéutico y los factores de riesgo asociados a su cumplimiento y el registro de efectos adversos en pacientes con enfermedad de Chagas en el estado de Morelos. Este estudio fue de seguimiento en 20 pacientes crónicos asintomáticos. La adherencia se evaluó mediante la prueba estructurada de Morisky-Green.

El sesenta y cinco por ciento de los pacientes se adhirió al tratamiento y el 35% no se adhirió debido a conductas de incumplimiento. Siete casos (35%) presentaron algún tipo de reacción adversa al fármaco que no justificó la suspensión del tratamiento, excepto dos casos que presentaron reacciones

graves. El análisis estadístico de las variables en casos adherentes y no adherentes no mostró asociación estadística entre adherencia y variables de nivel socioeconómico, escolaridad, acceso al servicio médico, estado civil, edad y sexo. (6).

El año 2018 se publica un estudio realizado en la Universidad Estatal de Campinas (Unicamp) en São Paulo Brasil, con el propósito de informar los eventos adversos (EA) debidos al uso de BNZ como tratamiento específico para el Chagas, con un enfoque particular en los cambios hepáticos.

Este fue un estudio observacional de corte transversal que incluyó pacientes que fueron tratados con BNZ. Los registros médicos de los pacientes que se unieron al Grupo de estudio en la enfermedad de Chagas / UNICAMP / Brasil y se trataron con BNZ se revisaron para determinar los parámetros epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y de eventos adversos del medicamento.

Los 204 pacientes evaluados tenían una edad promedio de 40,6 años $\pm$ 13,5 años, y 104 de ellos eran mujeres (50,98%). Catorce (6.86%) individuos estaban en la fase aguda de Chagas, y 190 (93.13%) estaban en su fase crónica. Eventos adversos se presentaron en 85 pacientes (41.66%), 35 (41. 17%) de los cuales tenían eventos adversos relacionados con el hígado, caracterizados por una elevación de las enzimas hepáticas AST, ALT, fosfatasa alcalina y gamma-glutamilttransferasa. Otros eventos adversos observados incluyeron los siguientes: 48 casos de cambios cutáneos (56.47%) donde las reacciones cutáneas tuvieron aspectos diversos, con erupción morbiliforme o solo eritema, prurito, localizado o extendido por todo el cuerpo, y ocasionalmente acompañando edema, fiebre y agrandamiento de los ganglios linfáticos., 8 casos de dolor epigástrico (9.41%), 7 casos de alteración sanguínea (8.23%) y 3 casos de neuropatía periférica (3.52%).

El tratamiento se interrumpió en 32 pacientes (37,64%) debido a eventos adversos severos (7).

Se realizó un estudio en Punata y Cercado de Cochabamba Bolivia el año 2018 con el objetivo de determinar la asociación de efectos adversos por Benznidazol con la dieta durante el tratamiento para enfermedad de Chagas crónico. En este estudio se evaluó la asociación de efectos adversos con la dieta y el cumplimiento de las restricciones dietéticas en pacientes que reciben tratamiento con Benznidazol para la enfermedad de Chagas crónico de Cercado y Punata de Cochabamba. El tamaño de la muestra fue de 112 pacientes que fueron distribuidos de forma aleatoria en dos grupos: Grupo 1: con restricción solo de bebidas alcohólicas y Grupo 2: con restricción de bebidas alcohólicas, ciertos alimentos y condimentos.

El 49,1 % de los pacientes desarrollaron algún tipo de RAM, de intensidad leve en un 31,3 % durante el tratamiento. Se identificó ciertos alimentos, bebidas (chocolate, te, gaseosas) que tienen un efecto protector con significancia estadística en disminuir el desarrollo de ciertos tipos de RAM (neurológico, dermatológico y hematológico) (8).

En Brasil en el mes de noviembre del año 2018 se publica un estudio con el objetivo de caracterizar las reacciones adversas en pacientes tratados con benznidazol en el Hospital Universitario de Brasilia, Distrito Federal (Brasil). El estudio fue transversal de una sección clínica que incluyó a 68 pacientes en tratamiento, entre diciembre de 2015 y marzo de 2016. Después de relevar los datos sobre reacciones adversas a medicamentos (RAM) relacionados con el benznidazol, en historias clínicas y la base de datos de la cohorte clínica se pasó a identificar reacciones sospechosas que se clasificaron por tipo, gravedad, severidad y causalidad según el algoritmo de Naranjo.

Cuarenta y uno (66%) de los 62 pacientes incluidos en el estudio tenían 105 sospechas de RAM (media de 2,7 reacciones / paciente) atribuidas al uso de benznidazol. Las RAM se identificaron como la causa de la interrupción del tratamiento en 23 (37%) pacientes. La mayoría de las reacciones se clasificaron como posibles (81%), intensas (63%), graves (67%) y tipo A, o A dependientes de la dosis (56%).

Se concluye en este estudio que la caracterización de las RAM de benznidazol descritas en este estudio, así como su alta incidencia y relevancia como causa de interrupción del tratamiento, demuestran la necesidad de alternativas más seguras para el tratamiento (9).

1.2. Descripción del problema

La región del Chaco es una de las más altamente endémicas del país y lamentablemente la infestación por el vector triatoma infestans se mantiene aún en niveles altos por lo que la transmisión vectorial del Chagas aún se produce frecuentemente en los habitantes y lamentablemente una vez infectada la persona la enfermedad progresa en forma silenciosa produciendo daños orgánicos a nivel cardiovascular e intestinal que en el futuro disminuirán la calidad de vida de las personas afectadas así como la esperanza de vida, por otra parte el costo del tratamiento cuando la persona presenta afección cardíaca o cuando el paciente presenta alteraciones intestinales es considerablemente alto ya que se requerirán por ejemplo marcapasos o bien una cirugía intestinal.

No existen muchas alternativas para el tratamiento antiparasitario, se ha demostrado que el Benznidazol tienen una alta efectividad, pero las reacciones adversas son más frecuentes en personas adultas que en niños. Por lo tanto, para administrar el tratamiento específico los sistemas de vigilancia farmacológica deben fortalecerse con el fin de garantizar el seguimiento a los

pacientes, donde el personal de salud debe de ser capacitado para poder detectar estas reacciones adversas oportunamente a nivel dermatológico, gastrointestinal, hematológico, hepático, inmunológico, musculo esquelético, neurológico, renal, y respiratorio, ya que estos pueden determinar en un fracaso para completar la terapia. Estableciendo de esta manera acciones en el tratamiento de la reacción adversa para que, en la mayoría de los casos, los pacientes concluyan su tratamiento.

Lastimosamente el programa de Chagas en la ciudad de Yacuiba se implementó en la gestión 2018 gracias a la iniciativa del profesional médico cardiólogo a cargo, teniendo como tratamiento únicamente al benznidazol no, tiene el apoyo de nuestras autoridades para desarrollarla de una manera óptima con un conjunto de profesionales multidisciplinarios acompañado de una buena infraestructura necesaria para la atención de nuestra población afectada, el medico cardiólogo realiza el seguimiento solo y registra en la ficha epidemiológica el tratamiento y las reacciones adversas ,sin embargo los datos registrados no se sistematizan para conocer la magnitud y características de las reacciones adversas al benznidazol.

Por lo mencionado en nuestro medio y particularmente en la región del Chaco es prioritario conocer las reacciones adversas que produce el benznidazol durante el tratamiento a los pacientes por lo que sí plantea el siguiente problema de investigación

1.3. Planteamiento del problema

¿Cuál es la prevalencia de reacciones adversas al benznidazol en adultos de 20 a 60 años con diagnóstico de Chagas crónico en el programa de Chagas del hospital Rubén Zelaya de Yacuiba durante la gestión 2019?

1.4. Justificación del problema

Las reacciones adversas producidas por el Benznidazol, son por lo general pocos frecuentes y leves cuando se utiliza en niños. Pese a este hecho es muy importante normar el manejo de las reacciones adversas, tomando en cuenta, que se llega con las actividades de diagnóstico y tratamiento a comunidades muy pobres y lejanas, donde desconocen que están infectadas porque no han sido diagnosticadas, permaneciendo asintomáticos durante más de una década, una vez que comienzan a ocurrir los problemas clínicos principales de esta enfermedad como la discapacidad temprana por insuficiencia cardiaca congestiva, la muerte súbita por aparición de arritmias condicionan que la tasa sea casi diez veces mayor que la tasa de muerte súbita para ancianos, alteraciones digestivas como el agrandamiento de esófago y colon.

Las reacciones adversas y los períodos de tratamiento prolongados se han asociado con tasas de adherencia bajas, lo que impide la evaluación de las respuestas al tratamiento. El conocimiento sobre la incidencia y las características de las reacciones adversas relacionadas con el benznidazol, así como el impacto de estas reacciones en los usuarios, puede ayudar a mejorar los resultados del tratamiento y el manejo de estas reacciones adversas.

Por otra parte, el diseño de instrumentos de recolección de datos para el desarrollo de esta investigación podrá ser utilizado por otros estudios en la misma línea de investigación sobre reacciones adversas medicamentosas al tratamiento de la enfermedad de Chagas en base a Benznidazol.

El estudio de las reacciones adversas en pacientes adultos con Chagas crónico permitirá medir la prevalencia y características de presentación tanto por tipo de reacción adversa como por intensidad brindando información actualizada con la cual se informará al personal de salud para optimizar los recursos en la detección y seguimiento de las reacciones adversas lo cual a

su vez incrementará las posibilidades de los pacientes de concluir su tratamiento.

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo general

Determinar la prevalencia de reacciones adversas al benznidazol en adultos de 20 a 60 años con diagnóstico de Chagas crónico en el programa de Chagas del hospital Rubén Zelaya de Yacuiba durante la gestión 2019.

1.5.2. Objetivos específicos

- Identificar las reacciones adversas al benznidazol, durante el tratamiento de Chagas
- Describir las reacciones adversas al benznidazol según localización clínica y gravedad
- Determinar la prevalencia de reacciones adversas al benznidazol según sexo, edad, tiempo de tratamiento y procedencia.

2. Marco teórico

2.1. Situación actual de la enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas es la tercera enfermedad parasitaria más común que causa daños a la salud humana. Incluso un siglo después de su descripción por Carlos Chagas y los avances en su control, sigue siendo una enfermedad desatendida (7).

Se calcula que en el mundo hay entre 6 y 7 millones de personas infectadas por *Trypanosoma cruzi*, el parásito causante de la enfermedad de Chagas, la mayoría de ellas en América Latina.(1) se considera endémica en 21 países de Latinoamérica.

Se estima que en la Región de las Américas hay unos 6 millones de personas infectadas (eran unos 30 millones los infectados en 1990) y entre 28.000 y 30.000 casos anuales agudos de transmisión vectorial (700.000 nuevos casos al año en 1990), a los que se agregan unos 8.000, originados anualmente por transmisión congénita, tomándose en cuenta que 70 millones de personas viven bajo condiciones de riesgo (120 millones en 1990) de contraer la enfermedad. Entre un 20% y un 30% de las personas infectadas desarrollan lesiones y alteraciones cardíacas o digestivas como consecuencia de la infección tripanosoma. (10).

La carga anual en costos de atención que generan estos pacientes, muchas veces sin un diagnóstico completo, se calcula que asciende a US\$ 627 millones, mientras que anualmente se pierden unos 806.170 AVAD. Los 21 países endémicos de las Américas han desplegado una respuesta de prevención y control basada en la cooperación Sur-Sur entre países: las Iniciativas Subregionales de Prevención, Control y Atención de la Enfermedad de Chagas (Cono Sur, Andina, Centroamérica/México y Amazónica), que han

consolidado, junto con la Secretaría Técnica de la OPS, importantes esfuerzos en el control de la transmisión domiciliaria de *T. cruzi* por sus insectos vectores (hemípteros triatomíneos hematófagos, de hábitos domiciliarios) y en el tamizaje de donantes en bancos de sangre, para evitar la transmisión por vía transfusional.(10).

No obstante, con el aumento de las migraciones y los viajes internacionales, también se están declarando casos en Estados Unidos, Europa, Australia y Japón. Aunque en los últimos 30 años se ha avanzado mucho gracias al control vectorial en los países endémicos, existe una gran brecha en la disponibilidad y acceso al diagnóstico y tratamiento; se cree que más de 95% de los infectados desconocen su estado y por supuesto tampoco han recibido tratamiento.(11).

La enfermedad de Chagas se encuentra entre las principales enfermedades tropicales desatendidas (ETD) en América Latina y el Caribe *Trypanosoma cruzi*, su agente etiológico, induce enfermedades cardíacas y digestivas y reduce la esperanza de vida en aproximadamente 30 a 40% de las personas infectadas. El parásito infecta a entre 6 y 9 millones de personas, la mayoría de los cuales eran principalmente residentes rurales que viven en la pobreza con poco acceso a los servicios de salud, al diagnóstico y tratamiento de la *T. cruzi* (y otras enfermedades desatendidas) y desconocen su condición. También ignoran las consecuencias de la enfermedad y las oportunidades y limitaciones de las terapias actuales. Un hecho bien conocido de la enfermedad de Chagas es la ecorregión del Gran Chaco, que se extiende principalmente a secciones de Argentina, Bolivia y Paraguay. En las aldeas rurales a través de esta región donde el triatoma *Infestans* es el único vector doméstico, la seroprevalencia de *T. humana*. La infección *cruzi* en niños menores de 15 años de edad con frecuencia entre el 20% y el 50%. (12).

Para tratar la enfermedad de Chagas (EC), un problema de salud mundial actual, solo se ha aprobado el uso de benznidazol y nifurtimox. En ambos casos, los eventos adversos relacionados con los medicamentos no deseados (RAM) son frecuentes cuando estos medicamentos se usan en adultos en la etapa crónica.

Los pacientes tratados y la aparición de efectos secundarios interfieren con el cumplimiento, los efectos secundarios motivan a hacer una pausa en el tratamiento (reanudándolo y terminándolo después). Según los estudios, se ha evidenciado la aparición de efectos adversos hasta en el 50% de los pacientes que son manejados con benznidazol, siendo los más frecuentes la dermatitis asociada a hipersensibilidad (no relacionada con la dosis del medicamento ni con la erradicación del parásito), la intolerancia gastrointestinal y la polineuropatía. (13).

2.2. La enfermedad de Chagas

El conocimiento de la enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana se inicia con el descubrimiento del agente causal, el *Trypanosoma cruzi*, por el brillante médico brasileño Carlos Chagas en 1909. (14).

La enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, es una enfermedad potencialmente mortal causada por el parásito protozoo *Trypanosoma cruzi*.

2.2.1. Etiología

Trypanosoma cruzi es un protozoo flagelado, altamente variable. Morfológicamente presenta cuatro formas: amastigote (intracelular), epimastigote, tripomastigote, y tripomastigote-metacíclico.

2.2.2. Clasificación clínica de la Enfermedad de Chagas

Se reconocen las siguientes formas clínicas de la enfermedad de Chagas:

- Aguda
- Subaguda o indeterminada
- Crónica
- Congénita

La enfermedad de Chagas tiene dos fases claramente diferenciadas. Inicialmente, la fase aguda dura unos dos meses después de contraerse la infección. Durante esta fase aguda circulan por el torrente sanguíneo una gran cantidad de parásitos. En la mayoría de los casos no hay síntomas o estos son leves y no específicos.

En menos del 50% de las personas picadas por un triatomíneo, un signo inicial característico puede ser una lesión cutánea o una hinchazón amoratada de un párpado. Además, pueden presentar fiebre, dolor de cabeza, agrandamiento de ganglios linfáticos, palidez, dolores musculares, dificultad para respirar, hinchazón y dolor abdominal o torácico.

Durante la fase crónica, los parásitos permanecen ocultos principalmente en el músculo cardíaco y digestivo. Hasta un 30% de los pacientes sufren trastornos cardíacos y hasta un 10% presentan alteraciones digestivas (típicamente, agrandamiento del esófago o del colon), neurológicas o mixtas. Con el paso de los años, la infección puede causar muerte súbita por arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca progresiva por destrucción del músculo cardíaco y sus inervaciones. (1).

2.2.3. Forma Crónica

Las manifestaciones crónicas más frecuentes de la enfermedad de Chagas son las megaformaciones y las lesiones cardíacas. Las megaformaciones

como el megaesófago y el megacolon descritas en nuestro país son similares a las descritas en otros países endémicos.

En la zona andina peruana, por encima de los 3500 m de altitud, se ha descrito el dolicomegacolon andino cuyas características clínicas y epidemiológicas, anatómicas e histológicas son diferentes del megacolon chagásico. En el megacolon andino la hipertrofia neuronal fue estadísticamente significativa sin denervación evidente, mientras que en el megacolon chagásico hubo hipertrofia neuronal, pero la denervación fue estadísticamente significativa. Los compromisos cardíacos con trastornos de la conducción e insuficiencia cardíaca tienen mal pronóstico y generalmente de curso fatal. (15).

La miocardiopatía de Chagas es la manifestación más frecuente y más grave de la enfermedad de Chagas crónica y es una de las principales causas de morbilidad y muerte en América Latina. Aunque la patogenia de la miocardiopatía de Chagas no se comprende completamente, puede involucrar varios mecanismos, que incluyen daño miocárdico dependiente del parásito, lesión miocárdica inmunomediada (inducida por el parásito mismo y por autoantígenos) y alteraciones microvasculares y neurogénicas. En las últimas tres décadas, ha surgido un consenso de que la persistencia del parásito es crucial para el desarrollo y la progresión de la miocardiopatía de Chagas. En este contexto, el tratamiento antiparasitario en la fase crónica de la enfermedad de Chagas podría prevenir complicaciones relacionadas con la enfermedad. Sin embargo, según los resultados del ensayo BENEFIT, El benznidazol no parece tener ningún beneficio para detener la progresión de la enfermedad en pacientes con miocardiopatía de Chagas crónica.

Los mecanismos patogénicos responsables de las lesiones cardíacas que se desarrollan durante la fase crónica de la enfermedad de Chagas no se comprenden completamente, pero se cree que contribuyen cuatro

mecanismos: alteraciones neurogénicas, alteraciones micro vasculares, daño dependiente de parásitos y tejido inmunomediado lesión. (15).

Los dos primeros mecanismos probablemente solo juegan un papel secundario en el desarrollo de las lesiones cardíacas y las complicaciones clínicas observadas en pacientes con miocardiopatía de Chagas crónica, y no se discutirán aquí. Por el contrario, la mayoría de los investigadores ahora creen que la persistencia del parásito es un factor crítico que causa inflamación y que inicia y progresa la miocarditis crónica. Este concepto previamente desatendido rescata a su vez la noción de que la enfermedad de Chagas crónica es efectivamente una entidad infecciosa, en la que el parásito no se elimina por completo, a pesar de las múltiples y proteiformes reacciones desarrolladas por los sistemas hospedadores contra él.

Inflamación dependiente de parásitos y daño miocárdico: la miocardiopatía de Chagas crónica es una miocardiopatía adquirida caracterizada por infiltrados inflamatorios escasos, parasitemia mínima, parasitismo tisular de grado bajo y fibrosis reactiva y reparadora intensa y extensa. Las técnicas histológicas clásicas generalmente no pueden detectar el parásito, pero los métodos inmunohistoquímicos y basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han identificado antígenos de *T. cruzi* en focos inflamatorios en materiales de biopsia y autopsia de pacientes con enfermedad de Chagas crónica. Por lo tanto, ahora está surgiendo un consenso de que la persistencia del parásito está directa y causalmente relacionada con la muerte celular y las respuestas inmunitarias impulsadas por los parásitos, que desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la miocardiopatía de Chagas crónica.

Se ha encontrado evidencia adicional para apoyar este concepto en otros estudios en modelos animales de infección por *T. cruzi* y en humanos con enfermedad de Chagas: (1) la carga de parásitos tisulares se correlaciona

claramente con la intensidad de la inflamación en modelos animales de infección por *T. cruzi*: (2) la reinfección o exposición continua a la infección al residir permanentemente en áreas de transmisión activa conduce a un aumento tanto de la carga de parásitos como de la gravedad de la enfermedad en modelos animales y en humanos infectados; el tratamiento tripanocida con benznidazol, nifurtimox o fexinidazol no erradica el parásito, pero la reducción de la carga parasitaria atenúa la miocarditis en modelos animales (4) Se ha detectado sistemáticamente material genético de *T. cruzi* en muestras cardíacas de pacientes con miocardiopatía de Chagas crónica, pero no en muestras cardíacas de pacientes seropositivos que fallecieron sin signos clínicos de enfermedad cardíaca; 5) El ADN de *T. cruzi* fue detectable mediante métodos de PCR en la sangre periférica del 86% de los pacientes con miocardiopatía de Chagas crónica bien definida (15).

2.3. Tratamiento de la enfermedad de Chagas

El Programa Nacional de Control de la enfermedad de Chagas ha definido la utilización de dos medicamentos para el tratamiento de la Enfermedad de Chagas Crónico Reciente Infantil; el Benznidazol que será utilizado como medicamento de primera línea en todos los casos con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Chagas y el Nifurtimox que será reservado a aquellos casos que hubieran cursado con reacciones adversas severas al Benznidazol e indiquen un cambio de conducta.

2.3.1. Fundamentos de elección del Benznidazol:

- Este medicamento, hasta hace poco, era el único disponible en el mercado sudamericano.
- Existe una mayor experiencia en los países de INCOSUR, en la utilización del Benznidazol en el tratamiento de la Enfermedad de Chagas en pediatría.

- La toxicidad del medicamento, ha demostrado ser mínima, cuando se utiliza en niños de corta edad.(16).

-

El **Benznidazol** y **Nifurtimox** quedan en el contexto de los medicamentos de alta complejidad, esto es, sólo pueden ser recetados por profesionales que conozcan bien las complejidades que se relacionan con ellos y de la propia Enfermedad de Chagas. Un médico sin experiencia en el tema específico debe buscar un colega o una institución calificada para su orientación.

El personal de salud que realiza el seguimiento al tratamiento de niños con diagnóstico serológico positivo confirmado, debe estar capacitado para identificar los efectos adversos del medicamento.

Las reacciones adversas producidas por el Benznidazol, son por lo general pocos frecuentes (20%) y leves cuando se utiliza en niños. Pese a este hecho es muy importante normar el manejo de las reacciones adversas, tomando en cuenta, que se llega con las actividades de diagnóstico y tratamiento a comunidades muy lejanas, poco accesibles a un centro de atención médica y el primero en hacer contacto es el auxiliar de enfermería en la mayoría de los casos.

En este sentido, se ha determinado la elaboración de normas para el manejo de las reacciones adversas al tratamiento de la Enfermedad de Chagas, dirigido al personal de salud.

Las reacciones adversas a los medicamentos tripanomicidas, benznidazol (BNZ) o nifurtimox (NFX) deben ser tratadas de forma adecuada para evitar complicaciones serias. La evaluación clínica de las lesiones producidas por fármacos es extremadamente importante pues las pruebas de laboratorio son limitadas y dan poco índice de sospecha. Se debe diferenciar en el momento

del tratamiento el uso de otro fármaco que puede ser causante de la reacción alérgica.

Las reacciones adversas pueden ser clasificadas en dos tipos; las reacciones esperadas por la administración del fármaco y las reacciones inesperadas. Las reacciones esperadas son el 80% de todas las reacciones y son debidas a la acción farmacológica de la droga (dolor abdominal, vómitos, alteraciones neuromusculares, etc.) y son dosis dependientes.

Las reacciones inesperadas no son dosis dependientes y no se logran controlar al disminuir la dosis o suspender temporalmente el tratamiento, encontrándose en este grupo las reacciones idiosincrásicas y reacciones de hipersensibilidad. La intolerancia al fármaco es definida como; el efecto indeseable producido por la droga en dosis terapéutica o subterapéutica, y es una reacción no explicable en relación al conocimiento de los efectos colaterales que puede tener la droga.

Clásicamente, las reacciones de hipersensibilidad se dividen por Gell y Coombs en 4 categorías basadas en el mecanismo inmune que las origina; tipo 1, reacción inmediata de hipersensibilidad, tipo 2, citotóxica, tipo 3, por complejos inmunes, y tipo 4, mediada por células. Lastimosamente la hipersensibilidad a fármacos, no puede ser explicada, solo por un tipo de estos mecanismos pues algunas drogas pueden activar la respuesta en forma distinta como en el Síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la Necrosis Epidérmica Tóxica (NET). (16).

2.3.2. Evaluación clínica y manejo de las reacciones de hipersensibilidad por fármacos

Los puntos claves que se deben investigar en el paciente con sospecha de hipersensibilidad son:

- Historia completa de la administración de drogas
- Historia completa de reacciones previas a drogas
- Relaciones temporales entre la administración de BNZ o NFX y la reacción de hipersensibilidad
- Lista de todos los medicamentos con la fecha de inicio, fecha de suspensión y cambio de dosis.
- Identificar cualquier otra causa de los signos y síntomas
- Identificar cuál de los medicamentos puede dar una reacción similar (16).

2.3.3. Historia clínica

La historia clínica es la herramienta primaria para diagnosticar una reacción de hipersensibilidad. Y debe incluir una lista completa de medicamentos utilizados con fechas de inicio, suspensión y cambios de dosis, además de incluir historia de administración de otros fármacos y tomar en cuenta necesariamente otro tipo de patologías prevalentes en las diferentes zonas geográficas (Sarcoptosis, Esporotricosis, enfermedades exantemáticas, varicela, etc.).

El tiempo de inicio de la reacción de hipersensibilidad y el uso de BNZ y NFX es importante pues a mayor tiempo de uso mayor riesgo de patologías serias (el NET/SSJ).

Se deben identificar factores de riesgo en general siendo las mujeres un grupo de riesgo para reacciones alérgicas por BNZ (Torrico y col). Los pacientes pediátricos con antecedentes de rinitis alérgica, asma, dermatitis atópicas o desordenes autoinmunes tienen mayor riesgo de presentar reacciones alérgicas y anafilaxia. No está claro el origen de este tipo de asociación. (16).

2.3.4. Examen clínico

El examen físico complementario a la historia clínica es una herramienta útil para diferenciar una reacción de hipersensibilidad y otra patología que puede distraer el diagnóstico. La descripción semiológica de las reacciones de piel tiene que ser detallada para facilitar el diagnóstico y comparar lesiones que se pueden presentar cuando se reinicia la terapia.

Es importante la detección precoz de la fase crónica a fin de obtener mejor respuesta al tratamiento administrado según la patología manifiesta y así posibilitar una mejor sobrevida al chagásico crónico. Los trastornos cardiológicos y digestivos son variados y existen numerosos medicamentos y conductas médicas para enfrentar cada situación (insuficiencia cardíaca, arritmias, megas). Los mismos no son pasibles de generalización.

Las indicaciones de las drogas específicas son las siguientes:

- forma aguda de cualquier naturaleza, incluyendo exacerbaciones en los inmunocomprometidos
- forma indeterminada en niños y adolescentes;
- forma indeterminada en adultos y cardíaca incipiente asintomática;
- trasplantes de órganos.(17)

La enfermedad de Chagas puede tratarse con benznidazol, y también con nifurtimox, que matan al parásito. Ambos medicamentos son eficaces casi al 100% para curar la enfermedad si se administran al comienzo de la infección

en la etapa aguda, incluso en los casos de transmisión congénita. Sin embargo, su eficacia disminuye a medida que transcurre más tiempo desde el inicio de la infección.

El tratamiento con estos medicamentos también está indicado en caso de reactivación de la infección (por ejemplo, por inmunodepresión) y en los pacientes al principio de la fase crónica.

Se debe ofrecer tratamiento a los adultos infectados, especialmente a los que no presentan síntomas, dado que el tratamiento antiparasitario puede evitar o frenar la progresión de la enfermedad y prevenir la transmisión congénita en las embarazadas.

En esos casos, los posibles beneficios de la medicación para prevenir o retrasar el avance de la enfermedad de Chagas deben sopesarse contra la duración prolongada del tratamiento (hasta dos meses) y las posibles reacciones adversas (que se presentan hasta en un 40% de los pacientes tratados).

El benznidazol y el nifurtimox no deben administrarse a las embarazadas ni a las personas con insuficiencia renal o hepática. El nifurtimox también está contraindicado en personas con antecedentes de enfermedades del sistema nervioso neurológicas o trastornos psiquiátricos.

Además, puede ser necesario administrar un tratamiento específico para las manifestaciones cardíacas, digestivas o neurológicas. (1).

La Enfermedad de Chagas debe ser tratada siempre, en su periodo agudo, o en el periodo crónico. Sólo se exceptúan del tratamiento los cardiópatas chagásicos con Core Bovis o insuficiencia cardíaca terminal. Existe consenso

en aplicar terapia específica por la demostración de parásitos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de *T. cruzi* en casos crónicos donde la microscopía óptica no los pesquiza. El tratamiento en estos casos tiene rendimiento. En la actualidad se acepta que la terapia precoz es capaz de modificar la evolución natural de la enfermedad. Debido a la cantidad de pacientes con enfermedad de Chagas, alrededor de 12 millones en el continente americano, su tratamiento es una solución a un problema de Salud Pública. (18).

En este contexto la última publicación de la OPS sobre la enfermedad de Chagas del año 2018 refiere que se encontraron diversos estudios observacionales que describen el impacto del tratamiento tripanocida en desenlaces clínicamente relevantes, como la muerte o el desarrollo de cardiopatía. Un solo estudio aleatorizado describe la eficacia de la intervención en esta subpoblación y presenta, como único desenlace, la negativización de la parasitemia a corto plazo.

Además, hay estudios aleatorizados que evalúan la negativización de la parasitemia en adultos con daño orgánico específico y la negativización de la serología en pacientes pediátricos. En relación con los aspectos negativos de la intervención, se incluyeron cuatro estudios aleatorizados que versan sobre la interrupción del tratamiento por efectos adversos en pacientes con enfermedad de Chagas en general. La certeza global en el cuerpo de la evidencia fue juzgada como baja (muy baja respecto a la mortalidad; baja respecto al desarrollo de cardiopatía y la negativización serológica; moderada respecto a la negativización de la parasitemia; y alta respecto a la interrupción por efectos adversos) por el riesgo de sesgo (estudios observacionales), imprecisión e inconsistencia.

La evidencia muestra que el tratamiento tripanocida podría reducir el riesgo de desarrollo de cardiopatía a largo plazo (OR, 0,38; IC 95%: 0,18-0,78). No es posible determinar el impacto sobre la mortalidad, ya que la certeza en la evidencia sobre este desenlace resultó muy baja. La intervención, probablemente, aumenta de forma sustancial la probabilidad de negativizar la parasitemia a corto plazo (RR, 1,44; IC 95%: 1,21-1,72) y, posiblemente, la serología a largo plazo (OR, 3,32; IC 95%: 1,4-7,8).

El tratamiento se asocia con un aumento del riesgo de efectos adversos que llevan a interrumpirlo (RR, 5,71; IC 95%: 2,46-13,29), cuya incidencia es, por término medio, del 3,33% en la rama control y del 16,20% en la rama de intervención. Solo una minoría de los efectos adversos relacionados con la intervención se catalogan como serios. El panel consideró que la gran mayoría de los pacientes bien informados, posiblemente, valorarían más los beneficios potenciales de la intervención que los aspectos negativos; dentro de estos últimos, se tuvieron en cuenta los efectos adversos y el estigma de asumirse enfermo al aceptar el tratamiento.(10).

En los EE. UU., El benznidazol había estado disponible desde 2011 bajo protocolos de investigación del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) Sin embargo, un estudio realizado en 2015 mostró que se había identificado menos del 1% de las personas que se estima que estaban infectadas en los EE. UU. Y que pocas habían recibido tratamiento. El mismo estudio encontró que el acceso al tratamiento de la EC estaba severamente limitado debido a las barreras del sistema de salud, incluidas las escasas oportunidades de diagnóstico y seguimiento, financiamiento inadecuado para la atención médica, falta de aprobación de medicamentos por parte de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) y conciencia y formación limitadas entre los proveedores de asistencia

sanitaria. En resumen, el tratamiento de CD no era accesible a la gran mayoría de *t. cruzi* personas infectadas en los EE. UU.

Se alcanzó un hito el 29 de agosto de 2017, cuando la FDA aprobó el benznidazol para su uso en niños de 2 a 12 años; Además, el medicamento se puede recetar legalmente a pacientes de otras edades, una práctica común denominada uso "no indicado en la etiqueta".

La aprobación de la FDA seguida de la comercialización cambió la cadena de suministro del benznidazol en los EE. UU. De manera significativa. Durante el período de pre licencia, el benznidazol estuvo disponible bajo los mecanismos de Nuevos Medicamentos en Investigación (IND) de la FDA, que requerían un protocolo aprobado por el IRB con el consentimiento y la definición de elegibilidad del tratamiento adecuados. Los CDC compraron benznidazol al fabricante y establecieron dicho protocolo bajo los mecanismos IND de la FDA, lo que lo puso a disposición a partir de octubre de 2011. Tras la aprobación de la FDA, el 14 de mayo de 2018, los CDC suspendieron su programa de benznidazol y Exeltis USA comenzó a comercializar las tabletas de benznidazol de Insud Pharma. Exeltis USA es una empresa privada propiedad de Insud Pharma y vende medicamentos de marca en los EE. UU. En las áreas de salud de la mujer y dermatología. El benznidazol estuvo disponible a través de canales comerciales. (19).

2.3.5. Benznidazol

Es un fármaco tripanomicida eficaz en el tratamiento de la fase aguda, en la fase crónica indeterminada y en la crónica determinada (20).

Existen evidencias claras de que la terapia antiparasitaria es efectiva en los casos agudos y crónicos. En etapa latente o indeterminada la prevención

secundaria con fármacos antiparasitarios sería efectiva en algunos casos, por lo que se debe evaluar, caso a caso, de acuerdo a los antecedentes clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.(18).

La utilización del benznidazol, como el medicamento de primera línea para el tratamiento de Chagas se justifica en base a los siguientes criterios:

- Este medicamento, hasta hace poco, era el único disponible en el mercado sudamericano.
- Existe una mayor experiencia publicada, en la utilización del benznidazol en el tratamiento de Chagas en pediatría
- La toxicidad del medicamento, ha demostrado ser mínima, cuando se utiliza en niños de corta edad, en relación a la de adultos.

El benznidazol, es un medicamento que debe ser recetado por un médico que esté capacitado en su manejo y dosificación. (21).

2.3.5.1. Efectos anti protozoarios y mecanismo de acción

El nifurtimox y el benznidazol son tripanocidas tanto contra el tripomastigote como contra el amastigote de *T. cruzi*. El nifurtimox también tiene actividad contra *T. brucei* y puede ser efectivo contra la enfermedad en las etapas temprana y tardía. Los efectos tripanocidas del nifurtimox y del benznidazol se derivan de su activación por una nitrorreductasa mitocondrial dependiente de NADH a aniones radicales nitro que se cree que explican los efectos tripanocidas. Los radicales de anión nitro generados forman enlaces covalentes a las macromoléculas, lo que lleva a un daño celular que incluye la peroxidación de lípidos y la lesión de la membrana, la inactivación enzimática y el daño al DNA.

La reducción de la expresión de nitrorreductasa a través de experimentos de desactivación de genes de un único alelo o mediante la selección de fármacos conduce a la resistencia al fármaco. (22).

2.3.5.2. Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción

El nifurtimox se absorbe bien después de la administración oral, con niveles máximos en plasma observados después de aproximadamente 3.5 h. Menos de 0.5% de la dosis se excreta en la orina. La $t_{1/2}$ de eliminación es aproximadamente de 3 h. El nifurtimox experimenta una biotransformación rápida, probablemente a través de un efecto de primer paso presistémico, y se encuentran altas concentraciones de varios metabolitos no identificados. El nifurtimox cruza la barrera hematoencefálica en ratones. El benznidazol se absorbe rápidamente y alcanza los niveles plasmáticos máximos en 3 h; la semivida de eliminación terminal es de 12 h. Estudios recientes de población han sugerido que, en adultos, una dosis de 2.5 mg/kg/24 h mantiene la concentración mínima por encima del rango terapéutico de 3-6 mg/L, lo que indica que la dosis actual recomendada de 2.5 mg/kg/12 h puede estar por encima de lo necesario. Se detectó que en los niños los niveles de fármaco eran más bajos que en los adultos, no obstante, con una excelente eficacia. (22).

2.3.5.3. Presentación

El benznidazol, producido por la ROCHE, comercialmente se presenta con diferentes nombres como "RADANIL", "RAGONIL" o "ROCHAGAN".

- Comprimidos ranurados de 100 mg. de producto activo y ranurados lo que permite que, con facilidad, se puede fragmentar en mitades o cuartos, para permitir una mejor dosificación y administración.
- Viene en frascos con 100 o 500 comprimidos.

- Se debe conservar al abrigo de la luz de preferencia en un frasco opaco a luz.
- Vida útil de 5 años (60 meses desde la fecha de su fabricación). (21)
- Se puede fragmentar en mitades o cuartos, para permitir una mejor dosificación y administración.

Los frascos que contienen los comprimidos son de color ámbar, para proteger al medicamento de la luz directa y en cada frasco vienen 100 comprimidos. El benznidazol debe ser protegido de la luz y de la humedad, por ello, los comprimidos que se entreguen a la madre o responsable del niño en tratamiento, deben estar dentro de un pequeño frasco opaco y bien cerrado.

El medicamento se puede disolver en algún líquido (agua, leche, jugo de frutas) para facilitar su administración al niño. En este caso se debe tener cuidado de re suspenderlo antes de administrar, pues puede quedar precipitado en el recipiente. El benznidazol se encuentra contraindicado en afecciones hepáticas, renales, neurológicas moderadas a severas, anemia, desnutrición y en pacientes inmunocomprometidos. La toxicidad del medicamento ha demostrado ser mínima, cuando se utiliza en niños de corta edad. (22).

2.3.5.4. Usos terapéuticos

Se emplea el benznidazol en el tratamiento de la tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) causada por *T. cruzi*. Debido a problemas de toxicidad, el benznidazol es el tratamiento preferido para la enfermedad de Chagas. Ambos fármacos reducen marcadamente la parasitemia, la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad de Chagas aguda, con curas parasitológicas obtenidas en más de 80% de estos casos, aunque la respuesta clínica de la enfermedad aguda a la terapia farmacológica varía según la región geográfica.

En la forma crónica de la enfermedad, las curas parasitológicas aún son posibles, aunque el fármaco es menos efectivo que en la etapa aguda. En un estudio reciente de pacientes con Chagas crónica, 94% de los que completaron el tratamiento con 150 mg de benznidazol dos veces al día durante 60 días permanecieron negativos a la PCR hasta la finalización del estudio con seguimiento de 10 meses.

Las recomendaciones actuales establecen que se trate a los pacientes menores de 50 años con enfermedad en fase crónica aguda o reciente, sin miocardiopatía avanzada. En pacientes de más de 50 años de edad, los beneficios del tratamiento se complican por la menor tolerancia al fármaco. Se recomienda con insistencia la terapia para pacientes que reciben inmunodepresores o que sean HIV positivos. El tratamiento con nifurtimox o benznidazol debe comenzar inmediatamente después de la exposición en personas con riesgo de infección por *T. cruzi* por accidentes de laboratorio o por transfusiones de sangre.

Ambos fármacos se administran por vía oral con las dosis recomendadas como se describe.

Para nifurtimox, los adultos (>17 años) con infección aguda deben recibir 8-10 mg/ kg/d en tres a cuatro dosis divididas durante 90 días; los niños de 1 a 10 años deben recibir 15-20 mg/kg/d en tres a cuatro dosis divididas durante 90 días; para individuos de 11-16 años, la dosis diaria es de 12.5-15 mg/ kg administrada de acuerdo con el mismo programa.

Para benznidazol, el tratamiento recomendado en adultos (>13 años) es de 5-7 mg/kg/d en dos dosis divididas durante 60 días, con niños de hasta 12 años que reciben 10-15 mg/kg/d en dos dosis divididas para 60 días. Sin embargo, algunos estudios sugieren que las dosis totales superiores a 300 mg/d son menos tolerables. Debe reducirse la dosis en caso de trastorno gástrico y

pérdida de peso durante el tratamiento. La ingestión de alcohol debe evitarse. (22).

2.3.5.5. Dosificación

- 5mg./kg. /día durante 60 días distribuidos en dos tomas diarias.
- La dosis, puede variar hasta 7mg/kg/día, con el objeto de evitar el excesivo fraccionamiento del comprimido.
- Se debe tener especial cuidado en cumplir con la dosis prescrita y por ningún motivo juntar dosis de la mañana y de la noche en caso de olvido.
- Administrarlo de preferencia después de las comidas. (21).

2.3.6. Indicación de tratamiento de la enfermedad de Chagas en pacientes inmunocompetentes

Chagas agudo. Debe tratarse siempre, para prevenir complicaciones y la evolución a la fase crónica. Es en esta fase donde se ha demostrado la mayor eficacia de NFX y BNZ.

Nifurtimox se utiliza en dosis de 8 mg/kg/día, fraccionado cada 8 horas, durante 60 a 90 días. En niños se usa en dosis de 10 mg/kg/día, por el mismo período.

Benznidazol se usa en dosis de 5 mg/kg/día en dos dosis, durante 60 días en adultos. En niños bajo 40 kg de peso se utiliza 5-10 mg/kg/día, fraccionado en dos dosis, durante 30 días. En lactantes se utilizan dosis de 10 mg/kg/día, fraccionado cada 12 horas.

En la mujer embarazada: pesquisa serológica para la infección por T cruzi junto con el VDRL en el primer trimestre del embarazo y un seguimiento de los casos positivos, hasta confirmar o descartar el diagnóstico de infección

congénita. Esta actividad debe realizarse en toda mujer en edad fértil o en mujeres gestantes de zonas endémicas y en mujeres con el antecedente de haber vivido en ellas. (20).

2.3.7. Indicaciones para efectuar tratamiento de la enfermedad de Chagas en pacientes inmunocomprometidos

Se debe iniciar el tratamiento antiparasitario en forma inmediata, ya sea en fase aguda o en reactivación, a fin de detener la multiplicación parasitaria y la diseminación tisular del parásito.

Se emplean los antiparasitarios clásicos, en dosis habituales, hasta que se logre reconstituir la respuesta inmune del hospedero (en algunos casos 60 días o más) Una vez normalizada la alteración del sistema inmune, entre ellos la relación CD4/CD8, se cambia el esquema antiparasitario de dosis terapéuticas a día por medio, balanceando los efectos parasitocidas con los efectos adversos. Los pacientes con SIDA, sin terapia anti-retroviral, son los más gravemente afectados. En ellos, una vez normalizados los niveles de CD4 con terapia específica antiviral, se puede emplear esquemas de mantención. En el caso de pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos, portadores de infección por T. cruzi, (los cuales recidivan hasta en 40% de los casos), el tratamiento se mantiene por dos años. En los receptores de órganos sólidos, debe tratarse por el período en que se utilicen los inmunosupresores y que tengan niveles de CD4 bajos para montar una adecuada respuesta inmune. (20).

En estos pacientes, los fármacos más usados son los tradicionales, NFX y BNZ. De no responder al tratamiento habitual, se sugiere consultar a los expertos. En el modelo de pacientes expuestos a trasplante de órganos sólidos se pueden producir diversas situaciones, tales como primo infecciones y

reactivaciones, por lo cual es importante hacer un buen tamizaje donante-receptor, previo al trasplante.

Las manifestaciones clínicas de la reactivación difieren habitualmente de las de fase aguda (primoinfección), por lo cual es muy relevante el monitoreo de los pacientes post trasplante. En ambas situaciones, el receptor que recibe un órgano de donante chagásico o bien un receptor chagásico reactivado, se puede indicar terapia con NFX o BNZ.

Además, medicamentos como NFX, BNZ, son eficaces para negativizar parcialmente las parasitemias, en aproximadamente 70%> de los casos. Con ello:

- Se previene la incidencia de cardiopatía o de alteraciones electrocardiográficas en aquellas personas infectadas. La incidencia encontrada es de 4,8%), los que presentan una mayor frecuencia de estas alteraciones.
- Se evita la progresión de la cardiopatía en pacientes con cardiopatías, leves y moderadas
- Disminuye la incidencia de complicaciones cardiológicas y se reduce la mortalidad atribuible a esta infección parasitaria.
- Todo lo anteriormente expuesto sería susceptible de ser obviado con la intervención terapéutica. (20).

2.3.8. Tratamiento en la Fase crónica

En una revisión sistemática de Cochrane se encontró que los derivados nitroimidazólicos modifican la evolución, comparándolos con población infectada que recibió placebo y otros agentes, por lo que se debe tratar en esta fase con fármacos antiparasitarios durante 2 a 3 meses, dependiendo del medicamento utilizado y el caso en particular. (20).

2.4. Reacciones adversas a medicamentos

La OMS, define Reacción Adversa como: "cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presenta tras la administración de la dosis usualmente empleada en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad". El consenso actual permite que esta definición, pueda extenderse de la siguiente manera: "reacción adversa es cualquier reacción o respuesta nociva, no deseada, no intencionada que se presente tras la administración de un medicamento a dosis usualmente empleada en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas". Se excluye de esta manera, a las sobredosis absolutas o relativas, intentos de suicidios, etc. Además, aparecen dentro de un tiempo razonable después de la administración del medicamento. (23).

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se reconocen como un problema de salud a nivel mundial. Estas son frecuentes en el ámbito hospitalario y en los servicios de urgencia, ya que inciden desfavorablemente en la evolución clínica de los pacientes y aumentan de manera considerable los costos de la atención hospitalaria.

La incidencia de RAM encontrada en diversos estudios en Inglaterra, Estados Unidos, India, España, Francia y México, entre otros, varía entre el 1 % y el 30 %, como resultado de las diferentes metodologías empleadas para su detección y evaluación; así también de los diferentes estilos de prescripción de medicamentos y la inclusión o exclusión de las reacciones leves. Sin embargo, la mayoría de los estudios prospectivos en una revisión sistemática realizada entre los años 2000 y 2011 muestran que la incidencia de RAM en los pacientes hospitalizados está entre el 10 % y el 20 %. (24).

2.5. Efectos adversos del benznidazol.

Debido a la gravedad de la enfermedad de Chagas y la carencia de fármacos superiores, existen pocas contraindicaciones absolutas para el uso de estos medicamentos. (22).

2.5.1. Evaluación clínica de las reacciones adversas al Benznidazol

Los puntos claves que se deben investigar en el paciente con sospecha de reacción adversa son:

- Historia completa de la administración de medicamentos, lista de medicamentos recibidos hasta el momento de la consulta actual.
- Historia completa de reacciones adversas previas por algún medicamento.
- Relación temporal entre la administración de BNZ y la presentación de la reacción adversa, día que apareció la reacción adversa, desde la fecha de inicio con BNZ.
- Lista de todos los medicamentos con la fecha de inicio, fecha de suspensión y cambio de dosis.
- Identificar cualquier otra causa de los signos y síntomas.
- Identificar cuál de los medicamentos que está recibiendo puede dar una reacción similar. (16).

2.5.2. Control y seguimiento durante el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

El control y seguimiento durante el tratamiento de la enfermedad de Chagas debe ser:

- SEMANAL hasta completar el esquema terapéutico (60 días) y un último control a las dos semanas
- (15 días) de finalizado el tratamiento.

- Realizado por médico y personal de salud capacitado.
- En cuanto aparezca alguna reacción adversa, debe ser necesariamente valorado por el médico.
- Efectuar visitas domiciliarias por médico o enfermera para rescatar casos de retraso a controles
- semanales (antes de los 5 días) durante el tratamiento.
- Si no acude a su control clínico indicado por el médico, durante una reacción adversa (leve o moderada), el rescate debe realizarse antes de las 24 horas.
- En caso de abandono terapéutico informar e identificar la causa. (16).

2.5.3. Clasificación clínica de las reacciones adversas por Benznidazol

2.5.3.1. Clasificación de las reacciones adversas según gravedad

- Leves, con síntomas y signos fácilmente tolerados, generalmente de corta duración, que no afecta sustancialmente en la vida normal del paciente
- Moderadas, Las que intervienen con la actividad habitual del paciente sin amenazar la vida
- Graves, las que amenazan directamente la vida del paciente (16).

2.5.3.2. Clasificación de las reacciones adversas según localización clínica

- Dermatológica
- Neurológica (polineuropatía)
- Hematológica
- Digestiva
- Otras (16).

2.5.3.2.1. Reacciones de hipersensibilidad dérmica.

En el caso del benznidazol, el evento adverso más común (que ocurre en 30% de los pacientes en la primera semana de tratamiento) es la dermatitis urticarial, que puede tratarse con antihistamínicos o corticosteroides. Sin embargo, a menudo debe suspenderse el tratamiento en pacientes con esta reacción. (22).

Las reacciones son de intensidad variable. Se observa alrededor del noveno día después de iniciado el tratamiento.

Se caracteriza por erupción cutánea maculo populares, morbiliforme, eritematosa con descamación y prurito, precedida o no de malestar general. Puede ser discreta pero excepcionalmente se presenta acompañada de edema generalizado, fiebre, infarto ganglionar, artralgias y mialgias e inclusive puede llegar a desarrollarse el SSJ-NET caracterizado por descamación precoz, centrípeta, en láminas, piel denudada y lesiones viscerales (esofagitis, alteraciones gastrointestinales, bronquitis). Su fisiopatología es de hipersensibilidad. En niños mayores la reacción dérmica puede ser muy severa y obliga a la suspensión del tratamiento. Se observa alrededor del noveno día después de iniciado el tratamiento. A diferencia de otros grupos farmacológicos (penicilinas, salicilatos) no se han descrito reacciones anafilácticas con Benznidazol hasta el momento. (21).

2.5.3.2.2. Neurológica (polineuropatía)

La neuropatía periférica es especialmente frecuente después de un tratamiento prolongado. (22).

Caracterizada por parestesias, dificultades a la marcha, dolores en las extremidades, sensación de hormigueo, dolores musculares. Es muy probable que esta reacción adversa este en relación con la dosis de medicamento

utilizado, por lo que nuevamente se recomienda respetar la dosis indicada por el médico y en ningún caso sobre pasar la misma o juntar las tomas. (21).

2.5.3.2.3. Alteraciones hematológicas

Relacionadas con un proceso de hipersensibilidad, se manifiesta con cuadro febril agudo persistente con o sin focos infecciosos aparentes, petequias, palidez y mal estar general, y a veces púrpura. En los exámenes de laboratorio se puede observar leucopenia y trombocitopenia y a veces agranulocitosis y púrpura. Otros hallazgos pueden ser: anemia leve, leucocitosis moderada a predominio de neutrófilos. Afortunadamente la depresión intensa de la médula ósea es un acontecimiento muy raro y en todos los casos se indica la suspensión inmediata del tratamiento y la referencia del caso a un centro hospitalario de tercer nivel. (21), debe realizarse recuento de células sanguíneas cada 2 a 3 semanas y, en caso de observar supresión, se suspenderá el tratamiento (22).

2.5.3.2.4. Trastornos digestivos y hepáticos

En general a nivel digestivo se puede presentar náuseas, vómitos, epigastralgia, disminución del apetito o anorexia. (21).

Los síntomas gastrointestinales son especialmente frecuentes después de un tratamiento prolongado y pueden desencadenar una pérdida de peso e impedir la continuidad de la terapia. El benznidazol debe administrarse con alimentos para minimizar los efectos gastrointestinales. (22) .

2.5.4. Seguimiento y prevención de complicaciones del tratamiento.

Es muy importante el control y seguimiento estricto durante el tratamiento de la enfermedad de Chagas por personal de salud capacitado, desde el inicio

hasta la conclusión del esquema terapéutico, para evitar la evolución de una reacción adversa.

Para tratar la enfermedad de Chagas (EC), un problema de salud mundial actual, solo se ha aprobado el uso de benznidazol y nifurtimox. En ambos casos, los eventos adversos relacionados con los medicamentos no deseados (RAM) son frecuentes cuando estos medicamentos se usan en adultos en la etapa crónica. Las reacciones adversas producidas por el benznidazol cuando se utiliza en niños, son en general poco frecuentes y leves, sin embargo, todo el personal de salud y los padres o responsables del niño deben ser capaces de identificar estas reacciones para asumir las conductas recomendadas. (21) Es fundamental la supervisión médica semanal durante el período de tratamiento. En caso de no contar con experiencia previa en el manejo de las drogas parasitocidas, buscar asesoramiento adecuado.

Se recomienda realizar un control de laboratorio pre tratamiento (hemograma, urea o creatinina y transaminasas). Durante el tratamiento se debe mantener una abstención absoluta de bebidas alcohólicas aún en mínima cantidad.

Como indicador biológico, se debe notar la elevación de las transaminasas 3 veces el valor de parámetro normal y dos manifestaciones raras: leucopenia por debajo de 2500 (a expensas de neutropenia) y plaquetopenia.

Para disminuir el riesgo de aparición de efectos indeseables, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis graduales durante 4 días. El primer día administrar 1/4 de la dosis final. El segundo y tercer día 1/2 de la dosis óptima y en el cuarto día llegar a la dosis final. (17)

3. Materiales y métodos

3.1. Tipo de investigación y enfoque

- Por el alcance o nivel de investigación es descriptivo porque se describe el estudio de la variable principal reacciones adversas
- La tesis por el enfoque de investigación es cuantitativa, porque se incluyen variables que se pueden cuantificar (enumerar, contar, etc.) como la prevalencia y tipo de reacciones adversas al benznidazol
- En cuanto al tiempo de recolección de datos la investigación es retrospectiva ya que la información se registró en un periodo anterior a la elaboración del proyecto de investigación
- El estudio es transversal por que se toma una sola medida en el tiempo es decir se midió en una sola oportunidad las reacciones adversas
- Es una investigación no experimental porque no se manipula las variables, solo se hace recolección de datos para analizarlos.

3.2. Materiales

En esta investigación para el trabajo de campo luego de definir las variables de estudio en función a los objetivos se diseñó un instrumento y una base de datos con la cual se procedió a la recolección de la información provenientes de historias clínicas.

3.3. Métodos y técnicas de investigación

3.3.1. Métodos

Es un método analítico –deductivo

Es analítico porque nos permite estudiar el comportamiento de cada parte haciendo un análisis de la prevalencia de reacciones adversas del benznidazol en adultos mayores de 20 a 60 años de edad con diagnóstico de Chagas crónico en el programa de Chagas del hospital Rubén Zelaya de Yacuiba durante la gestión 2019. Es deductivo porque va de lo general a lo particular

3.4. Variables.

- Reacciones adversas al benznidazol
- Localización clínica
- Gravedad
- Edad
- Sexo
- Procedencia
- Tiempo de tratamiento

3.4.1. Operacionalización de Variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN		INDICADOR
		ESCALA	DESCRIPCIÓN	
Reacciones Adversas al benznidazol	Cualitativa Nominal dicotómica	Con Reacciones adversas	Cuando al menos presente 1 reacción adversa	% de pacientes con tratamiento de benznidazol según presencia de Reacciones adversas.
		Sin Reacciones adversas	Cuando no presente reacciones Adversas	
Localización clínica	Cualitativa nominal politómica	Dermatológica	Prurito. Máculas, pápulas, ronchas, y eritema, en tronco y/o extremidades	

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN		INDICADOR
		ESCALA	DESCRIPCIÓN	
		Neurológica • Digestiva	superiores e inferiores. Artralgias y mialgias en extremidades superiores y/o inferiores localizadas e intermitentes con impotencia funcional. Acompañada o no con cefalea y sensación de hormigueo Dolor abdominal. Vómitos Pérdida de peso más del 10% Coluria, Hepatomegalia, Ictericia	% de pacientes con tratamiento de benznidazol según localización clínica de la RAM
Gravedad	Cualitativa ordinal	• Leve • Moderada • Grave	con síntomas y signos fácilmente tolerados Las que intervienen con la actividad habitual Amenazan directamente la vida del paciente	% de pacientes con tratamiento de benznidazol según gravedad de la RAM
Reacciones adversas por edad	Cualitativa ordinal	20 a 29 30 a 39 40 a 49 50 a 60 años	Es el tiempo desde su nacimiento hasta el momento del tratamiento	% de pacientes según prevalencia de RAM por edad

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN		INDICADOR
		ESCALA	DESCRIPCIÓN	
Reacciones adversas por Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	• Masculino • Femenino	Es la condición orgánica que distingue al hombre de la mujer y puede ser femenino o masculino	% de pacientes según prevalencia de RAM por sexo
Procedencia	Cualitativa nominal dicotómica	• Urbano • Rural	Origen de algo principio de donde nace o deriva	% de pacientes según prevalencia de RAM por procedencia
Tiempo de tratamiento	Cualitativa nominal dicotómica	RAM en: • > 50 días • ≤ 50 días	Es el periodo de tiempo en que se administrado el tratamiento	% de pacientes según prevalencia de RAM por tiempo de tratamiento

3.5. Población

Estuvo constituida por 250 pacientes con diagnóstico de Chagas registrados en el Hospital Rubén Zelaya.

3.5.1. Criterios de Selección

3.5.1.1. Criterios de inclusión.

Pacientes con diagnóstico de Chagas:

- Pacientes de 20 a 60 años de edad
- Pacientes chagasicos que asistieron al hospital Rubén Zelaya el año 2019
- Que hayan empezado el tratamiento con benznidazol en la gestión 2019

3.5.1.2. Criterios de exclusión.

- Registrados en un periodo distinto al del estudio
- Pacientes que reciben tratamiento de Chagas en otros Centros Hospitalarios,
- Pacientes menores de 20 años
- Mujeres embarazadas
- Pacientes mayores de 60 años.

3.6. Muestra

Estuvo constituida por 56 pacientes registrados en el periodo de estudio y que cumplen con los criterios de inclusión.

3.7. Muestreo

El estudio es no probabilístico y consecutivo.

Es no probabilístico porque no a todos los pacientes con enfermedad de Chagas registrado en el hospital Rubén Zelaya tuvieron la misma probabilidad de ser seleccionados para formar parte de la muestra, si no solo los que fueron registrados en el periodo de estudio que corresponde a la gestión 2019

Es consecutivo porque en este periodo de estudio se toma en cuenta a todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección en forma consecutiva del primer paciente al último que fueron en total 56.

3.8. Recolección de la información

Para la recolección de la información se utilizó una ficha de recolección de datos.

La información se obtuvo de las historias clínicas de cada paciente.

3.9. Diseño de instrumentos para la recolección de la información

El instrumento que se diseñó fue una ficha de recolección de datos que resultó de la operacionalización de variables y que contenía toda la información necesaria para la investigación (anexo 1).

3.10. Plan de análisis e interpretación de resultados

Los datos fueron tabulados en Excel y extrapolados al SPSS, volcados en tablas para el mejor análisis e interpretación de los resultados.

4. Resultados y discusión

Tabla 1. Distribución de Pacientes adultos con diagnóstico de Chagas según Reacciones Adversas Medicamentosas al Benznidazol hospital Rubén Zelaya Yacuiba 2019

Reacciones adversas	Frecuencia	Porcentaje
Con RAM	27	48.2
Sin RAM	29	51.8
Total	56	100.0

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 1 se observa que el 51,8% (29 casos) de los pacientes con tratamiento para Chagas no presentaron reacciones adversas y el 48,2% (27 casos) presentaron reacciones adversas.

Se observa que en los estudios de Brasil (7) y de Bolivia los resultados de reacciones adversas del benznidazol han sido similares a nuestro estudio sin embargo en el estudio realizado en Barcelona es mayor. (4).

Tabla 2. Distribución de Pacientes adultos con diagnóstico de Chagas según localización de Reacciones adversas al benznidazol hospital Rubén Zelaya Yacuiba 2019

Reacciones adversas según localización clínica	Frecuencia	Porcentaje válido
Digestiva	13	48.1
Dermatológica	7	25.9
Neurológica	4	14.8
Neurológica y digestiva	3	11.1
Total	27	100.0

Fuente: Elaboración propia

Casi la mitad de las reacciones adversas al benznidazol fueron digestivas con un 48.1 %(13 casos), le siguen las reacciones adversas dermatológicas que afectaron a un poco más de la cuarta parte de los pacientes con el 25.9 %(7 casos), luego se observa una proporción más reducida para las reacciones adversas neurológicas con el 14.8 %(4 casos) y finalmente una mínima proporción para los pacientes que presentaron reacciones tanto neurológicas como digestivas en el 11.1 %(casos). Como indica en la tabla 2.

En el estudio publicado por la Universidad Estatal de Campiñas en São Paulo Brasil el año 2018, mencionan que, los eventos adversos dérmicos fueron mayores en comparación con el dolor epigástrico, con alteración sanguínea y los casos con neuropatía periférica (7).

En Barcelona España el año 2015, se reporta en una investigación sobre el perfil tóxico del benznidazol los eventos adversos más frecuentes fueron los relacionados con hipersensibilidad con mayor porcentaje que la cefalea y el dolor epigástrico (10,4%). (4).

Tabla 3. Distribución de Pacientes adultos con diagnóstico de Chagas según gravedad de reacciones adversas hospital Rubén Zelaya Yacuiba 2019

Reacciones adversas según gravedad	Frecuencia	Porcentaje
Leve	25	92.6
Moderada	2	7.4
Grave	0	0.0
Total	27	100.0

Fuente: Elaboración propia

En cuanto a la intensidad de las reacciones adversas al tratamiento específico con benznidazol el 92.6 % (25 casos) presentaron reacciones leves, un 7.4 %(2 casos) reacciones moderadas y no se presentó ningún caso con

reacciones adversas graves lo cual es muy favorable y se debe probablemente a la experiencia en cuanto a tratamiento y seguimiento del tratamiento con benznidazol donde la intervención oportuna de reacciones adversas previene su evolución a complicaciones graves. Como se observa en la tabla 3.

El estudio realizado en Punata y Cercado del departamento de Cochabamba de Bolivia el año 2018 refiere que las reacciones adversas de acuerdo a su intensidad las leves ocuparon un primer lugar al igual que en nuestro estudio. En el Brasil un estudio del año 2018 sobre tratamiento en base a benznidazol refiere que las reacciones adversas se clasificaron como leves en su mayoría, seguidas de las moderadas y graves (9).

Tabla 4. Distribución de Pacientes adultos con diagnóstico de Chagas según prevalencia de RAM al benznidazol y edad hospital Rubén Zelaya Yacuiba 2019

Edad	Reacciones adversas				Total	
	Con RAM		Sin RAM			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
20 a 29 años	12	44,5	8	27,6	20	35,6
30 a 39 años	2	7,4	8	27,6	10	17,9
40 a 49 años	11	40,7	5	17,2	16	28,6
50 a 60 años	2	7,4	8	27,6	10	17,9
Total	27	100	29	100	56	100

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 4 se observa que del total de pacientes que presentaron RAM al benznidazol el 44,5% (12 casos) corresponde al rango de edad de 20 a 29 años, seguido de la edad de 40 a 49 años con 40,7% (11 casos) y por último los rangos de edad de 30 a 39 años y de 50 a 60 años con 7,4% (2) respectivamente.

Del total de pacientes que no presentaron RAM el 27,6% (8) casos corresponde a las edades de 20 a 29 años, 30 a 39 años y 50 a 60 años, seguido de 17,2% (5 casos) en la edad de 40 a 49 años.

En un estudio realizado en Argentina las RAM se presentaron con frecuencia en las personas mayores de 50 años (3) lo cual es diferente a lo encontrado en esta tesis donde se presentan la mayoría de las reacciones adversas en los rangos de edad 20 a 29 años seguido 40 a 49 años.

Tabla 5. Distribución de Pacientes adultos con diagnóstico de Chagas según prevalencia de RAM al benznidazol y sexo hospital Rubén Zelaya Yacuiba 2019

Sexo	Reacciones adversas				Total	
	Con RAM		Sin RAM		N°	%
	N°	%	N°	%		
Masculino	13	48.1	9	31	22	39.3
Femenino	14	51.9	20	69	34	60.7
Total	27	100	29	100	56	100

Fuente: Elaboración propia

Según la tabla 5, se observó que del 100% de los pacientes que presentaron reacciones adversas al benznidazol el 51.9 % (14 casos) corresponden al sexo femenino seguido de los pacientes de sexo masculino con un 48.1 % (13 casos).

Del total de pacientes que no presentaron RAM el 69% (20 casos) corresponde al sexo femenino seguido del masculino con un 31 % (9 casos)

En Barcelona España un estudio refiere que en general, las mujeres tuvieron una mayor incidencia de eventos adversos en comparación con los hombres

(4) estos resultados son similares a los nuestros aunque en Barcelona era mayor.

Tabla 6. Distribución de Pacientes adultos con diagnóstico de Chagas según prevalencia de RAM y tiempo de tratamiento con benznidazol hospital Rubén Zelaya Yacuiba 2019

Tiempo de tratamiento	Reacciones adversas				Total	
	Con RAM		Sin RAM			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
> 50 días	18	66.7	26	89.6	44	78.5
≤ 50 días	9	33.3	3	10.4	12	21.5
Total	27	100	29	100	56	100

Fuente: Elaboración propia

En cuanto a la tabla 6, se observó que del 100% de los pacientes que presentaron reacciones adversas al benznidazol el 66.7 (18 casos) corresponde a los pacientes con más de 50 días de tratamiento seguida de los pacientes que realizaron tratamiento de 50 días o menos tiempo con un 33.3% (9 casos).

Del total de pacientes que no presentaron RAM el 89.6 % (26 casos) corresponde a los pacientes con más de 50 días seguida de los pacientes que realizaron su tratamiento de 50 días o menos con un 10.4 (casos)

Lo que debía deberse a que las reacciones adversas gastrointestinales han sido las más frecuentes y son las primeras en aparecer luego de iniciado el tratamiento y que se controlan con recomendaciones sobre el horario de toma del benznidazol y si es necesario con protectores gástricos.

Tabla 7. Distribución de Pacientes adultos con diagnóstico de Chagas según procedencia hospital Rubén Zelaya Yacuiba 2019

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Urbano	31	55.4
Rural	25	44.6
Total	56	100.0

Fuente: Elaboración propia

Respecto a la procedencia de los pacientes que presentaron reacciones adversas al benznidazol el 55 %(31 casos) provienen del área urbana y el 45 %(25 casos) provienen del área rural. Como se observa en la tabla 7.

En esta variable es importante mencionar que la población que reside en área rural es del 30 %, por lo que se puede deducir que la prevalencia de Chagas en esta población es mayor ya que en la población de estudio la proporción de pacientes con enfermedad de Chagas alcanza un 45 %.

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1. Conclusiones

- La prevalencia de las reacciones adversas afecta a menos de la mitad de los pacientes en tratamiento con benznidazol
- No se presentaron reacciones adversas graves en ningún paciente durante el tratamiento con benznidazol, estas reacciones fueron leves y moderadas, siendo las RAM más frecuentes las digestivas.
- El sexo femenino presento mayores reacciones adversas durante el tratamiento con benznidazol, en relación al sexo masculino que fue menor.
- El tiempo de tratamiento de los pacientes con más de 50 días de tratamiento presentan mayor RAM al benznidazol, en tanto que los pacientes que realizaron tratamiento de 50 días o menos tiempo la prevalencia de reacciones adversas fue menor, lo cual se debe a que las reacciones adversas gastrointestinales han sido las más frecuentes y son las primeras en aparecer luego de iniciado el tratamiento y que se controlan con recomendaciones sobre el horario de toma del benznidazol y si es necesario con protectores gástricos.
- Respecto a la procedencia los pacientes que presentan mayores reacciones adversas al benznidazol son del área urbana en comparación con el área rural.

5.2. Recomendaciones.

- Fortalecer el sistema de seguimiento al tratamiento para un mejor reporte de reacciones adversas al medicamento benznidazol.
- Mantener informado al paciente sobre la conducta a seguir en presencia de reacción adversa al medicamento.
- Analizar si la baja frecuencia de reacciones dérmicas se debe a un subregistro por falta del reporte por parte del paciente al hospital.
- Realizar campañas de tamizaje (búsqueda activa) para detección de pacientes con diagnóstico de Chagas para su posterior tratamiento.
- Se recomienda realizar control analítico (hemograma) a los 15 días tras el inicio y de forma regular durante el tratamiento con benznidazol para valorar posible neutropenia, manifestaciones hematológicas de depresión de la médula ósea.
- Explicar al paciente que habrá de acudir a su Centro de Salud de 1º nivel si es en horario laborable u Hospitales en noches y/o fines de semana o festivos en caso de detectar efectos adversos a partir del inicio del tratamiento.

6. Bibliografía consultada

1. OMS. La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) [Internet]. World Health Organization. [citado 28 de noviembre de 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
2. Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades parasitarias - Segunda edición: Protozoos: Tripanosomiasis americana: Benznidazol [Internet]. [citado 3 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2924s/2.11.1.html#Jh2924s.2.11.1>
3. Pereiro AC, Lenardón M, Zeballos A, Chopita M, Abril M, Gold S. Reporting of adverse reactions to benznidazole: does medical expertise matter? Rev Panam Salud Pública [Internet]. 7 de junio de 2018 [citado 10 de octubre de 2019];42:e69. Disponible en: <https://www.scielo.org/article/rpsp/2018.v42/e69/>
4. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Treviño B, Serre N, Sao Avilés 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. octubre de 2015;59(10):6125-31.
5. Choque Bejarano AM, Choque Gómez RK, Condori Guzmán R, Contreras Padilla IT, Sarmiento Delgado JM, Vásquez Herrera J, et al. factores que influyen en el abandono de tratamiento con benznidazol en pacientes con Chagas crónico y que iniciaron tratamiento en el Hospital San Antonio de los sauces. Municipio de Monteagudo en el periodo Enero – agosto de la gestión 2016. Arch Boliv Med [Internet]. / [citado 19 de septiembre de 2021];34. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=&lng=es&nrm=iso&tlng=
6. Arce-Vega R, Ángeles-Llerenas A, Villegas-Trejo A, Ramos C. Adherence to treatment of Chagas disease. Rev Bioméd [Internet]. abril de 2017 [citado 3 de marzo de 2021];28(1):25-37. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2007-84472017000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Pavan TBS, Silva JW da, Martins LC, Costa SCB, Almeida EA de. Hepatic changes by benznidazole in a specific treatment for Chagas disease. PLOS ONE [Internet]. 20 de julio de 2018 [citado 28 de noviembre de

2018];13(7):e0200707. Disponible en:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0200707>

8. Miranda Cossio XJ. "Asociación de efectos adversos por Benznidazol con la dieta durante el tratamiento para enfermedad de Chagas crónico en pacientes de Cercado y Punata de Cochabamba 2018" [Internet] [Thesis]. 2019 [citado 11 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://ddigital.umss.edu.bo:8080/jspui/handle/123456789/13825>
9. Gontijo MKCL. Caracterização de reações adversas ao benznidazol em pacientes com doença de Chagas no Distrito Federal, Brasil. 30 de noviembre de 2018 [citado 11 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://bdm.unb.br/handle/10483/23506>
10. Organización Panamericana de la Salud - Guía para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. Washington DC E.U.A.: OPS; 2018. 3-31 p.
11. Chagas [Internet]. Médicos Sin Fronteras. 2016 [citado 4 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.msf.es/conocenos/que-hacemos/chagas>
12. Sartor P, Colaianni I, Cardinal MV, Bua J, Freilij H, Gürtler RE. Improving access to Chagas disease diagnosis and etiologic treatment in remote rural communities of the Argentine Chaco through strengthened primary health care and broad social participation. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 13 de febrero de 2017 [citado 28 de noviembre de 2018];11(2):e0005336. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005336>
13. Choque Bejarano AM, Choque Gómez RK, Condori Guzmán R, Contreras Padilla IT, Sarmiento Delgado JM, Vásquez Herrera J, et al. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ABANDONO DE TRATAMIENTO CON BENZNIDAZOL EN PACIENTES CON CHAGAS CRÓNICO Y QUE INICIARON TRATAMIENTO. HOSPITAL SAN ANTONIO DE LOS SAUCES. MUNICIPIO DE MONTEAGUDO. ENERO - AGOSTO. GESTIÓN 2016. Arch Bolív Med [Internet]. / [citado 3 de diciembre de 2018];34. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=&lng=es&nrm=iso&tlng=
14. Náquira C, Cabrera R. Breve reseña histórica de la enfermedad de chagas, a cien años de su descubrimiento y situación actual en el Perú.

Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. octubre de 2009 [citado 21 de agosto de 2021];26(4):494-504. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-46342009000400012&lng=es&nrm=iso&tlng=es

15. Rassi A, Marin JA, Rassi A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. marzo de 2017 [citado 25 de abril de 2021];112(3):224-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5319366/>
16. Colectivo de Autores MSD. Protocolo manejo de reacciones adversas por tratamiento etiologico de la enfermedad de Chagas. 1.^a ed. Vol. 1. La Paz Bolivia: Ministerio de Salud y Deportes; 2007. 16-27 p.
17. Alfred Cassab JR, Noireau F, Guillén G. la enfermedad de Chagas en Bolivia. 1.^a ed. Vol. 1. La Paz Bolivia: Ediciones Gráficas «E.G.»; 2002. 60-80 p.
18. Apt B W, Zulantay A I. Estado actual en el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Rev Médica Chile [Internet]. febrero de 2011 [citado 4 de diciembre de 2018];139(2):247-57. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872011000200016&lng=es&nrm=iso&tlng=en
19. Yoshioka K, Manne-Goehler J, Maguire JH, Reich MR. Access to Chagas disease treatment in the United States after the regulatory approval of benznidazole. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 22 de junio de 2020 [citado 25 de abril de 2021];14(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7347212/>
20. Apt B W, Heitmann G I, Jercic L MI, Jofré M L, Muñoz C. del V P, Noemí H I, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas 2006: Parte VI. Tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas. Rev Chil Infectol [Internet]. octubre de 2008 [citado 4 de diciembre de 2018];25(5):384-9. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182008000500013&lng=es&nrm=iso&tlng=pt
21. Colectivo de Autores MSD. Manual de normas técnicas y operativas para el tamizaje, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica reciente infantil. 2.^a ed. Vol. 1. La Paz Bolivia: Programa Nacional de Chagas - Unidad de Epidemiología - Dirección General de Salud -

Comité de Identidad Institucional - Ministerio de Salud y Deportes; 2007. 33-40 p.

22. Brunton LL, Knollmann BC. Goodman&Gilman las bases farmacológicas de la terapéutica. 13.^a ed. Vol. 1. México DF: McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC; 2018. 804-830 p.
23. Rang HP, Flower RJ. Farmacología. 8.^a ed. Vol. 1. Madrid España: ELSEVIER España; 2016. 692-702 p.
24. Jiménez López G, Gálvez González AM, García Fariñas A, Jiménez López G, Gálvez González AM, García Fariñas A. Costo del tratamiento farmacológico de las reacciones adversas graves por medicamentos en Cuba (2003-2013). Rev Cuba Salud Pública [Internet]. diciembre de 2018 [citado 11 de febrero de 2021];44(4):112-24. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-34662018000400112&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Anexos