

Resumen #850

Tratamiento combinado e intermitente de la Enfermedad de Chagas experimental con benznidazol

<sup>1</sup>Zerpa R, <sup>2</sup>Strauss M, <sup>3</sup>Baez A, <sup>4</sup>Lo Presti MS, <sup>5</sup>Rivarola HW

<sup>1</sup>Cátedra de Física Biomédica. Centro de Estudios e Investigación de la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis FCM-UNC; <sup>2</sup>Centro de Estudios e Investigación de la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis. FCM. UNC. INICSA-CONICET; <sup>3</sup>Cátedra de Física Biomédica. Centro de Estudios e Investigación de la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis FCM-UNC. INICSA-CONICET; <sup>4</sup>Centro de Estudios e Investigación de la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis FCM-UNC. INICSA-CONICET; <sup>5</sup>Cátedra de Física Biomédica. Centro de Estudios e Investigación de la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis. FCM. UNC. INICSA-CONICET

**Área:**

Básica

**Resumen:**

La enfermedad de Chagas, causada por el *Trypanosoma cruzi*, afecta entre 10 y 18 millones de personas en América. Los fármacos para su tratamiento son nifurtimox y benznidazol (Bz) los cuales son moderadamente tóxicos. Esta toxicidad podría deberse a la dosis acumulativa y a los protocolos de largo tratamiento. El objetivo del presente estudio es valorar, mediante parasitemia y enzimas hepáticas (para evaluar daño hepático por el fármaco utilizado) terapias basadas en la utilización de dosis reducidas de Bz y administradas en forma intermitente en ratones en fase aguda de la enfermedad de Chagas experimental.

Utilizamos ratones Albino suizos adultos ( $30 \pm 3$  g) inoculados intraperitonealmente con 1000 tripomastigotes de cepa Tulahuen. Los ratones infectados fueron divididos en los siguientes grupos, cada uno con 7 animales: I: Sin tratamiento. II: Bz, 100 mg/kg/día en 40 dosis consecutivas. III: Bz, 50 mg/kg/día en 40 dosis consecutivas. IV: Bz, 50 mg/kg/día en 16 dosis, una cada 5 días, hasta los 90 días post infección. V: Bz 25 mg/kg/día en 40 dosis consecutivas. En los grupos tratados, el tratamiento comenzó a los 15 días post infección (dpi). Parasitemia: Determinada en cámara de Neubauer por observación directa en microscopio de muestras de sangre obtenidas de la cola de los ratones cada 7 días. Medición de daño hepático: Se cuantificó mediante espectrofotometría la transaminasa glutámico pirúvica (GTP). Análisis estadístico: Los datos fueron analizados con test ANAVA. Se consideraron diferencias significativas cuando  $P < 0,05$ .

Resultados: La parasitemia de los grupos tratados, a partir de los 28 dpi, fue significativamente menor que en los no tratados ( $P < 0.05$ ) negativizándose a los 35 dpi y en los no tratados 2 semanas después. Con respecto a los valores de GTP no se observaron diferencias significativas entre los grupos tratados, pero estuvieron significativamente elevados con respecto a los sin infección y a los no tratados.

Conclusiones: La disminución y la intermitencia de los tratamientos logró resultados similares al tratamiento a mayor dosis y consecutivo, pero no disminuyó significativamente el daño hepático, lo cual podríamos suponer que es posible disminuir aún más la dosis de benznidazol a niveles menos tóxicos para el paciente.

**Palabras Clave:**

Chagas, tratamiento, benznidazol, GTP

Combined and intermittent treatment of experimental Chagas disease with benznidazole

<sup>1</sup>Zerpa R, <sup>2</sup>Strauss M, <sup>3</sup>Baez A, <sup>4</sup>Lo Presti MS, <sup>5</sup>Rivarola HW

<sup>1</sup>Cátedra de Física Biomédica. Centro de Estudios e Investigación de la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis FCM-UNC; <sup>2</sup>Centro de Estudios e Investigación de la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis. FCM. UNC. INICSA-CONICET; <sup>3</sup>Cátedra de Física Biomédica. Centro de Estudios e Investigación de la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis FCM-UNC. INICSA-CONICET; <sup>4</sup>Centro de Estudios e Investigación de la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis FCM-UNC. INICSA-CONICET; <sup>5</sup>Cátedra de Física Biomédica. Centro de Estudios e Investigación de la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis. FCM. UNC. INICSA-CONICET

**Abstract:**

Chagas disease, caused by *Trypanosoma cruzi*, affects between 10 and 18 million people in America. The drugs for its treatment are nifurtimox and benznidazole (Bz), which are moderately toxic. This toxicity could be due to the cumulative dose and the long treatment protocols. The objective of the present study is to assess, through parasitemia and liver enzymes (to evaluate liver damage by the drug used) therapies based on the use of reduced doses of Bz and administered intermittently in mice in the acute phase of experimental Chagas disease.

We used Albino Swiss mice ( $30 \pm 3$  g) inoculated intraperitoneally with 1000 trypomastigote forms of the Tulahuen strain. The infected mice were divided into the following groups, each with 7 animals: I: Without treatment. II: Bz, 100 mg / kg / day in 40 consecutive doses. III: Bz, 50 mg / kg / day in 40 consecutive doses. IV: Bz, 50 mg / kg / day in 16 doses, one every 5 days, until 90 days after infection. V: Bz 25 mg / kg / day in 40 consecutive doses. In the treated groups, the treatment started 15 days after infection. Parasitaemia: Determined in a Neubauer chamber by direct observation, in an optic microscope, of blood samples obtained from the tail of the mice every 7 days. Measurement of liver damage: Glutamic pyruvic transaminase (GTP) was quantified by spectrophotometry. Statistical analysis: The data were analyzed with ANOVA test. Significant differences were considered when  $P < 0.05$ .

Results: The parasitemia of the treated groups, after 28 days post-infection (pi), was significantly lower than in the untreated animals ( $P < 0.05$ ), becoming undetectable by day 35 pi and two weeks later in the untreated animals. Regarding the GTP values, no significant differences were observed between the treated groups, but they were significantly elevated with respect to the uninfected and the untreated ones.

Conclusions: The decrease and the intermittency of the treatments achieved similar results to the treatment at higher and consecutive doses, but did not significantly reduce the liver damage, which leads us to suppose that it could be possible to further decrease the dose of benznidazole to levels less toxic for the patient.

**Keywords:**

-Chagas, treatment, benznidazole, GTP