

---

## TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS: CONCLUSIONES DE REUNIÓN DE ESPECIALISTAS

---

*Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup>*

### RESUMEN

Se presentan las conclusiones de la Reunión realizada en la Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil, en abril de 1998, por un grupo de especialistas convocados para discutir la situación actual del tratamiento de la enfermedad de Chagas. Se recomienda el tratamiento, no sólo durante la fase aguda, sino que también en la fase crónica reciente (niños hasta los 12 años) dados los resultados obtenidos en dos estudios randomizados, realizados en el Brasil y en la Argentina, así como también durante la fase crónica con el objetivo de erradicar el parásito y evitar la potencial progresión de lesiones viscerales. El tratamiento sólo tiene sentido en áreas o regiones geográficas en donde se haya interrumpido la transmisión, tanto vectorial como transfusional. Las drogas recomendadas han sido el benznidazol o el nifurtimox, en esquemas de duración prolongada (30 a 60 días). El criterio de cura es el de negativización serológica persistente, lo que se logra, en aquellos pacientes seguidos por largo tiempo, en períodos de meses para los tratados durante la fase aguda, años para aquellos tratados en la fase crónica reciente y décadas para los demás.

**UNITERMOS:** Enfermedad de Chagas. Tratamiento específico. Benznidazol. *Trypanosoma cruzi*.

### 1. INTRODUCCIÓN

Con la aparición de nifurtimox (Nf) en 1965, el tratamiento etiológico de los individuos infectados con *Trypanosoma cruzi* cuenta con medicamentos efectivos. Su eficacia se comprobó inicialmente en el tratamiento de personas infectadas durante la etapa aguda de su infección, donde por lo menos la mitad de los pacientes tratados presentó exámenes

---

<sup>1</sup> Reproducción de la publicación OPS/HCP/HCT/140/99, "Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Conclusiones de una consulta técnica", con permiso de la Organización Panamericana de la Salud y de la Organización Mundial de la Salud.

Endereço para correspondência: Rua Delenda Rezende de Melo esq. com 1ª Avenida, Setor Universitário. Caixa Postal 131, CEP 74605-050, Goiânia, GO.

Recebido para publicação em 07/12/99.

Vol. 28 (2): 247-279, jul-dez. 1999

parasitológicos seriados y serológicos negativos en plazos que variaban entre meses y pocos años. A partir de 1971 se iniciaron los estudios sobre los resultados con benznidazol (Bz), cuya eficacia fue similar o, inclusive, superior al nifurtimox en pacientes tratados durante la fase aguda (Rassi y Luquetti, 1992).

En Chile, Argentina y Brasil, varios investigadores dedicaron parte de su vida al estudio de la eficacia de estos dos medicamentos que aún siguen en uso. Las investigaciones comenzaron a dar frutos después de haberse establecido la necesidad de esquemas de tratamiento de duración prolongada, es decir, entre 60 y 120 días (Brener, 1961, Prata, 1963, Bocca Tourres, 1969, Cerisola, 1977, Barclay et al. 1978, Lazzari y Freilij, 1998). Como criterio de curación, se consideró necesario que los pacientes tuvieran serología negativa para *T. cruzi*. Esta ausencia de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi* se podría obtener en plazos variables después de acabado el tratamiento (Rassi y Luquetti, 1992).

Posteriormente, algunos investigadores notaron que el tratamiento de niños con estos fármacos era eficaz, aún en algunos casos en que la infección no era aguda como lo demostraba la conversión serológica de positiva a negativa (Rassi, 1987, Ferreira, 1990). Por otra parte, en la mayoría de los estudios en que participaron adultos tratados durante la fase crónica, los resultados indicaron que era prácticamente imposible obtener la conversión serológica, aún cuando los pacientes fuesen seguidos por algunos años.

Existieron sin embargo argumentos favorables al uso también en la fase crónica de los medicamentos disponibles, como lo demostraron las observaciones experimentales de Lima Pereira (1983), Andrade et al. (1989), Andrade et al. (1991) y Segura et al. (1994), que indican que el tratamiento específico con benznidazol, nifurtimox o MK-436 (un nitroimidazólico) promueve la regresión total o parcial de las lesiones miocárdicas y las presentes en el músculo esquelético. Esto ocurrió principalmente en los animales considerados como curados.

Las investigaciones recientes realizadas con técnicas especiales de tipo inmunohistoquímico (Higuchi et al. 1993) y moleculares (reacción en cadena de la polimerasa), descritas por Jones et al. (1993), demostraron una elevada frecuencia de *T. cruzi* (o sus fracciones) en el miocardio de pacientes con cardiopatía chagásica crónica y su asociación con la intensidad de la inflamación. Este hecho reafirma la necesidad de eliminar al parásito de los tejidos para prevenir la aparición de lesiones.

En 1990 se iniciaron dos ensayos clínicos, con benznidazol y con placebo en doble ciego en niños de edad escolar para verificar la hipótesis siguiente: si el tratamiento etiológico se ofrece durante las primeras etapas de la forma indeterminada de la enfermedad, el paciente tiene mayores posibilidades de curación. De los dos estudios, uno se hizo en Goiás, Brasil y,

el otro, en Salta, Argentina, y en ambos se siguió el mismo protocolo. Los resultados obtenidos (Andrade et al. 1996; Sosa et al. 1998) demuestran que los títulos de anticuerpos anti-*T. cruzi* son significativamente más bajos en niños tratados con benznidazol que en aquellos tratados con placebo y se observó además que en algunos se obtiene la conversión serológica deseada.

En 1994 se publicaron los primeros resultados (Viotti et al. 1994) que demostraban la eficacia del benznidazol en la fase crónica tardía. Estos autores también demostraron una disminución significativa de los títulos de anticuerpos en aquellos pacientes que recibieron benznidazol cuando se les compara con los pacientes que no recibieron tratamiento. El grupo tratado desarrolló menos alteraciones electrocardiográficas que el grupo sin tratamiento. Otros investigadores han encontrado que, si el seguimiento se hace por un tiempo suficientemente largo, algunos de los pacientes tratados en la fase crónica sin presentar conversión negativa en su serología durante los primeros años, lo hacían en plazos mucho más largos, de 10 a 20 años (Ferreira, 1990, Galvão et al. 1993). En conjunto, estos resultados sugieren que una parte de los chagásicos es susceptible al tratamiento quimioterapéutico, independientemente de la fase en que se encuentren o de su edad. La variabilidad en los hallazgos dependería del tiempo en que los pacientes fueron seguidos. Este tiempo se mide en meses durante la fase aguda, en años en la fase crónica temprana y en décadas en aquellos tratados durante la fase crónica tardía.

Asimismo, actualmente se dispone de métodos de diagnóstico serológico más rápidos y de mejor sensibilidad y especificidad. Los problemas de uniformidad se han minimizado gracias a la disponibilidad de estuches (*kits*) comerciales y el horizonte se ha ampliado con el uso de otras herramientas como PCR. También se han probado nuevos antígenos purificados, recombinantes y sintéticos, que en la actualidad están bajo evaluación. Así, hoy en día hay varias técnicas convencionales que permiten obtener un perfil de títulos de anticuerpos anti-*T. cruzi* de un paciente y estudiar los cambios que puedan suceder durante y después del tratamiento.

A pesar de todos los progresos efectuados, el tratamiento con benznidazol y con nifurtimox tiene efectos colaterales y sigue sin ser totalmente eficaz, puesto que aún en pacientes que rápidamente revierten su serología, como ocurre en la fase aguda, pueden darse fracasos terapéuticos. Por estas razones, se sigue necesitando la investigación para encontrar otros medicamentos más eficaces y con menos efectos secundarios.

Ante todas estas novedades, la OMS y la OPS desean divulgar los nuevos conocimientos sobre el tratamiento y recomiendan su aplicación en países donde la enfermedad de Chagas ya se encuentra bajo control. De la misma manera, el Ministerio de la Salud de Argentina ha publicado normas de tratamiento que se han ido modificando a medida que avanza la ciencia. En Brasil, en 1996, se hizo una reunión para uniformar el tratamiento y se

publicó un manual para el médico práctico. Este se amplió en su segunda edición de 1997. Lamentablemente, aún quedan millones de personas infectadas por *T. cruzi* que tienen posibilidades de desarrollar las diferentes formas clínicas de esta infección.

A esta reunión sobre el tratamiento etiológico en la fase crónica de la enfermedad de Chagas, realizada en Rio de Janeiro del 23 al 25 de abril de 1998, se convocó a investigadores de varios países de América Latina para que informaran sus experiencias y para colaborar en la elaboración de las recomendaciones pertinentes, que se encuentran al final de esta publicación.

## 2. EFICACIA Y TOLERANCIA DEL BENZNIDAZOL (Bz) COMO TRATAMIENTO ESPECÍFICO EN NIÑOS DE EDAD ESCOLAR EN DOS ESTUDIOS ALEATORIOS, DOBLE CIEGO, EN ARGENTINA Y BRASIL

En el estudio realizado en el Brasil entre 1991 y 1995 (Andrade et al. 1996), se estudió a 1.990 escolares del Estado de Goiás por medio de tres técnicas serológicas. Estas técnicas fueron la inmunofluorescencia indirecta (IFI), hemaglutinación indirecta (HAI) y el ensayo inmunoenzimático (ELISA). Las muestras se obtuvieron por punción digital y se conservaron en papel de filtro. Se encontró que 129 escolares presentaron las tres reacciones positivas. Las mismas se confirmaron en muestras de suero a las que se les llevó a cabo las pruebas serológicas nombradas y una prueba de ELISA con antígenos purificados y revelada por quimioluminiscencia (Almeida et al. 1994). Se consideró que los niños que presentaron reacciones serológicas positivas eran elegibles para el estudio. Los mismos fueron divididos aleatoriamente en dos grupos pareados por sexo y edad: durante 60 días, uno de los grupos recibió Bz (7,5 mg/kg/día) (n=64) y el otro recibió placebo (n=65). El estudio fue de doble ciego durante los 38 meses de seguimiento.

En Argentina (Sosa et al. 1998), se seleccionaron 106 niños de entre 6 y 12 años de edad. Aleatoriamente se escogieron 55 para que recibieran tratamiento con Bz y a 51 se les trató con placebo. Las pruebas serológicas fueron las mismas (HAI, IFI y ELISA), y se les hizo además una prueba ELISA con un antígeno recombinante F29 de origen flagelar (Ruiz et al. 1997). La dosis de Bz fue de 5 mg/kg/día durante 60 días con un seguimiento de 48 meses. En ambos grupos se recolectó sangre cada 3,6,12,18,24 y 36/48 meses después de terminado el tratamiento.

El criterio de seropositividad en el estudio de Brasil fue de títulos iguales o mayores a 1/16 para HAI, igual o mayores a 1/40 para IFI, y de densidad óptica igual o mayor de 1,2 veces la del punto de corte para ELISA. En la ELISA con quimioluminiscencia se consideraron reactivos los valores mayores que 1,0 del punto de corte. Los laboratorios que realizaron las

pruebas no supieron quiénes eran los individuos que recibieron benznidazol y quiénes recibieron placebo. Los investigadores tampoco tuvieron acceso a este tipo de información hasta después de terminado el estudio.

En ambos estudios se realizaron exámenes de laboratorio que incluyeron hemograma, transaminasa, creatinina, examen de orina y heces y electrocardiogramas (ECG). No se halló diferencias en los exámenes de laboratorio entre los individuos que recibieron el medicamento y aquellos que tomaron placebo. En el estudio del Brasil, se registraron alteraciones ECG características en 13 niños. Nueve de ellos presentaron un bloqueo completo de rama derecha, todos asintomáticos. También en Argentina, el 5% de los niños presentó alteraciones en el ECG, lo que demuestra que en ambos países existe cardiopatía chagásica precoz. En ambas áreas se hizo vigilancia entomológica durante todo el período de observación para evitar posibles reinfecciones.

En cuanto a la tolerancia a la droga, ambos estudios registraron pocos casos de reacciones colaterales leves, como cólicos intestinales y exantemas morbiliformes. En Brasil no se observaron reacciones adversas que obligaran a suspender el tratamiento, aunque en un 28% de los pacientes se observaron reacciones cutáneas leves, como eritema, pápulas y prurito.

En Argentina, 6 de los 55 niños del estudio presentaron efectos adversos moderados que desaparecieron cuando se les redujo la dosis o al interrumpir el tratamiento. Sólo uno de los niños debió interrumpir el tratamiento en el estudio realizado en Brasil. En Argentina, 5 de los niños no completaron el tratamiento.

Finalizados los estudios, en ambos países se comprobó una disminución significativa de los títulos de anticuerpos, cuantificados únicamente por serología convencional en los grupos que recibieron benznidazol.

En el estudio del Brasil, la eficacia se midió por la reducción de títulos de los anticuerpos presentes en el suero. El estudio se pudo completar en un 87% de los escolares. Los títulos de IFI se redujeron en cinco veces de la media geométrica inicial con relación al grupo placebo, cuya media geométrica se mantuvo. Al hacer la comparación con los resultados ya obtenidos por la serología convencional, se encontró que 37 de los 64 niños que recibieron Bz (58%) y 3 (5%) de los que recibieron placebo mostraron serología negativa por ELISA quimioluminiscente. La eficacia del tratamiento con Bz fue de 55,8%.

En el estudio hecho en Argentina se pudo evaluar a 101 niños. De éstos, 50 recibieron Bz y los 51 restantes recibieron placebo. Con IFI, HAI y ELISA, se detectó una disminución significativa de la media de los títulos de anticuerpos en el grupo que recibió Bz. En 5 de 44 (11,3%) niños que recibieron Bz cuatro años antes y en el 4,5% de los que tomaron placebo se observó seroconversión negativa al ser evaluados por serología convencional.

Al utilizar métodos no convencionales (prueba ELISA con antígeno recombinante F29), en el 62,1% de los pacientes que recibieron Bz no se detectaron anticuerpos después de 48 meses de haber sido tratados. Todos los individuos que recibieron placebo y el 32% de los que recibieron Bz ( $p < 0.005$ ) tenían anticuerpos cuatro años después de terminado el estudio.

El estudio se completó con un xenodiagnóstico al final del seguimiento (20 ninfas de *Triatoma infestans*). El xenodiagnóstico fue positivo en un 51,2% de los niños que recibieron placebo y en un 4,7% de los que recibieron Bz ( $p < 0,001$ ).

Finalmente, después de haber comprobado la eficacia y tolerancia del tratamiento con Bz, ambos grupos controles en Argentina y Brasil recibieron tratamiento con ese fármaco.

De acuerdo con estos dos estudios hechos en dos países diferentes por dos grupos de investigadores, en la misma fecha y siguiendo el mismo protocolo, se puede llegar a las siguientes conclusiones sobre la eficacia y tolerancia del tratamiento específico con benznidazol durante 60 días en niños en edad escolar (6 a 12 años), a una dosis de 5-7,5 mg/kg/día, con un seguimiento de 3 a 4 años con diferentes pruebas serológicas:

(1) Existe una disminución en el título de anticuerpos medidos por técnicas convencionales (IFI, HAI, ELISA con antígeno no purificado) únicamente en los grupos que recibieron Bz. En una pequeña proporción, se llega a la serología negativa al cabo de 3 a 4 años (11,3%).

(2) Se puede obtener del 55,8% al 62,1% de eficacia en los escolares tratados con Bz al final de 3-4 años, cuando los resultados se miden por medio de pruebas ELISA por quimioluminiscencia empleando antígenos purificados o por ELISA empleando antígenos recombinantes. Estas diferencias son significativas cuando se comparan con los resultados obtenidos en los grupos que recibieron placebo.

(3) En la dosis empleada, la medicación presenta efectos colaterales leves en el 10-15% de los niños.

(4) Se observan alteraciones ECG en 5-10% de los infectados. Hay indicios de que en caso de tratamiento eficaz, se pueda prevenir la aparición de estas alteraciones en individuos tratados, manteniéndose el ECG normal.

(5) Estos hallazgos sobre eficacia y tolerancia justifican la recomendación de tratamiento etiológico a esta edad para todos los infectados.

## 2.1 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LA ARGENTINA

Desde hace ya tres décadas, en Argentina, el tratamiento específico de los infectados chagásicos se ha hecho con nifurtimox y benznidazol. Allí,

el nifurtimox comenzó a ensayarse en 1965 para el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad y se comenzó a usar posteriormente en pacientes en fase crónica (15 mg/kg/día en pacientes de 5 a 14 años durante 120 días y 8 a 10 mg/kg/día por 30 a 120 días en adultos). En el seguimiento se obtuvo conversión negativa del xenodiagnóstico entre el 88% y el 100% de los casos que completaron el tratamiento. Asimismo se constató que, a pesar de que en los tratados durante la fase aguda la serología se volvía negativa, lo mismo no ocurría en general en los tratados durante la fase crónica. Los efectos indeseables hicieron que el 18% de los casos abandonara el tratamiento y se observaron reacciones colaterales en el 31 y el 97% de los casos, sin que fuera necesario interrumpir el tratamiento (Lazzari y Freilij, 1998).

Los ensayos con el benznidazol comenzaron en 1974 (4 a 10 mg/kg por 30 a 60 días). A partir de 1983, la dosis diaria fue de 5 mg/kg por 30 a 60 días. Se obtuvo la conversión negativa del xenodiagnóstico entre el 75 y 95% de los casos en seguimiento por 18 a 87 meses. En estudio reciente en niños de 6 a 12 años de edad, el tratamiento con benznidazol produjo una disminución significativa de los títulos de anticuerpos, algo que no se pudo observar en los pacientes que recibieron placebo. Dados los efectos secundarios, hasta el 33% de los casos debió abandonar la medicación y entre el 12 % y el 88% de ellos sufrió algún efecto colateral (Lazzari y Freilij, 1998).

Tomando en cuenta hallazgos experimentales, se usó allopurinol en dosis diarias de 300, 600 y 900 mg en el tratamiento de la fase crónica de la enfermedad de Chagas. Según la reacción analizada, cuando se les compara con los pacientes que no recibieron tratamiento, se halló que hubo conversión serológica de positiva a negativa entre el 32% y el 36% de los casos y conversión negativa del xenodiagnóstico en el 92% de los casos. Se observaron efectos adversos en menos del 15% de los tratados, lo que no obligó a suspender el tratamiento (Gallerano et al. 1985 y 1990). Estos hallazgos determinaron que se realizara un estudio transnacional multicéntrico que no confirmó las expectativas iniciales (Gianella et al. 1997)

Como criterios de evaluación del tratamiento se han empleado los cambios en la serología, en la parasitemia y en la evolución clínica. Mientras que los primeros se pueden observar en meses, las alteraciones clínicas requieren años de control, hecho que ha desalentado a la mayoría de los investigadores. Por esta razón, aún cuando no exista una correlación clínica que lo confirme, se consideran curados aquellos pacientes con serología y parasitemia negativas. Viotti et al. (1994) hicieron las primeras observaciones en este sentido al tratar a 110 pacientes (edad media de 48 años) con 5 mg/kg/día de benznidazol durante 30 días. Tras un seguimiento medio de 8 años, compararon sus hallazgos con los de otros pacientes que, aunque no recibieron tratamiento, sirvieron de control. En el mismo estudio se observó que la serología fue completamente negativa en el 19% de los tratados,

mientras que la conversión negativa ocurrió solamente en el 6% de los controles ( $p < 0.05$ ). La cuantificación de la serología mostró una prevalencia significativa de títulos altos en los no tratados ( $p < 0.02$ ) y de títulos bajos en los que recibieron tratamiento con benznidazol ( $p < 0.05$ ). El examen clínico de los pacientes mostró que, mientras el 23% de los controles tuvo cambios electrocardiográficos desfavorables, esas alteraciones se comprobaron solamente en el 5% de los tratados ( $p < 0.001$ ). La correlación con la serología señaló que, independientemente del tratamiento, aquellos pacientes con serología negativa no desarrollaron alteraciones en el electrocardiograma. Entre los que mantuvieron la serología positiva, en cambio, se observaron alteraciones del ECG en el 29% de los controles y solamente en el 2% de los tratados con benznidazol. El análisis cuantitativo de la serología también mostró que los pacientes con títulos bajos tenían más prevalencia de alteraciones electrocardiográficas entre los controles (28%) que entre los que recibieron tratamiento (5%,  $p < 0.05$ ). Estos resultados indicarían que el tratamiento ejerce un efecto protector en la etapa crónica de la enfermedad de Chagas, aún en pacientes que ya presentan lesión orgánica.

En Argentina se ha utilizado el ácido tióctico (20 mg/día) conjuntamente con el benznidazol, para prevenir la aparición de los efectos indeseables de este último. Carpintero (1983) comprobó que el ácido tióctico no tiene influencia en el efecto parasiticida del benznidazol, pero facilita la tolerancia a este medicamento. Así, esta combinación no causa efectos secundarios en el 92% de los pacientes, en comparación con sólo el 56% de los que recibieron benznidazol más placebo ( $p < 0.005$ ). Mientras en el grupo placebo hubo dos pacientes que debieron abandonar el tratamiento por los efectos indeseables del benznidazol, ninguno de los que recibió además ácido tióctico debió dejar el estudio. El ácido tióctico tiene el mismo efecto frente al nifurtimox.

El 1983, el Ministerio de Salud y Acción Social de la Argentina produjo normas de tratamiento que indicaban que a los pacientes con enfermedad de Chagas en fase aguda se les debía tratar y, por el contrario, a aquellos en la fase crónica de la enfermedad no se les debería dar tratamiento. En 1998, el Ministerio de Salud y Acción Social consideró la "fase indeterminada" de la enfermedad como equivalente a la de "infectado chagásico", mientras que por "fase crónica" se consideró al "enfermo chagásico crónico con manifestaciones orgánicas". En base a esas consideraciones, se indica el tratamiento para la enfermedad en estadios definidos como: forma aguda, exacerbaciones en inmunocomprometidos, forma indeterminada en niños y adolescentes, forma indeterminada en adultos y cardíaca incipiente asintomática y trasplante de órganos. En estas orientaciones terapéuticas se contempla el uso de nifurtimox o de benznidazol. El nifurtimox se recomienda en dosis de 10 mg/kg/día por 60 días, y en dosis de 8 mg/kg/día por 60 días en adolescentes y adultos. Se

menciona el uso del benznidazol en dosis de 5 mg/kg/día por 30 días, o por 60 días en caso que no se negativice la parasitemia. En los lactantes se sugiere la dosis diaria de 7 a 10 mg/kg por 30 días. Finalmente, en la fase indeterminada, se aconseja administrar 5 mg/kg/día por 60 días. El criterio de curación es la conversión negativa serológica y parasitológica.

En Argentina se dispone de ambos medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Mientras que Bayer distribuye el nifurtimox en comprimidos de 120 mg (Lampit, Bayer) gratuitamente a instituciones y médicos que lo soliciten, el público en general de todo el país debe comprar el benznidazol en comprimidos de 100 mg (Radanil, Roche) (Lazzari y Freilij, 1998).

El tratamiento practicado en pacientes en edad pediátrica ha demostrado ser eficaz en las primeras semanas de una infección vectorial, en los primeros meses de vida de la infección congénita, en la infección por transfusión reciente y en los primeros estadios de una reactivación (Cerisola et al. 1972 y 1977, Lugones, 1978, Barclay et al. 1978, Moya et al. 1985, Blanco, 1997).

Los datos en niños con infección crónica escasean. Como consecuencia de los fenómenos migratorios, un gran número de niños en fase crónica se concentra en la ciudad de Buenos Aires. Así, se estudió a 45 niños mayores de 2 años de edad (2 a 13 años, mediana = 5 años) que, ni recibieron transfusiones ni permanecieron en zonas endémicas en los últimos 2 años, y que fueron diagnosticados por serología (HAI y ELISA o aglutinación directa). Entre ellos, el 31% sufría infección congénita. A todos se les hizo hemograma, hepatograma, ECG, ecocardiografía cardíaca bidimensional y radiografía de tórax. Todos los pacientes resultaron asintomáticos y se les trató con nifurtimox 10-15 mg/kg/día en 3-4 dosis por 60-90 días, en una dosis máxima de 480 mg/día. En el 53% (24/45) no se detectaron signos de toxicidad atribuibles a la medicación, en 10 (22%) hubo inapetencia, en 5 (11%) hubo cefaleas, 5 (11%) sufrieron irritabilidad y en 4 (8.8%) tuvieron trastornos gastrointestinales (Freilij y Altcheh, 1998).

El seguimiento se hizo con control serológico cada tres meses en el primer año y luego en forma semestral. Hubo control cardiológico anual con radiografía de tórax, ECG y ecocardiografía. El seguimiento se hizo en 23 de los 45 (51%) pacientes durante, por lo menos, dos años y en 16 de 23 pacientes se hizo un seguimiento de cuatro años. Como criterio de curación se estableció la conversión serológica por dos técnicas serológicas en los controles postratamiento. En 8 de 23 (34.7%) niños hubo evidencias de conversión serológica negativa (grupo A). Cinco de 23 (21.7%) niños resultaron negativos a una sola técnica serológica (grupo B) y en 10 de los 23 (43.4%) pacientes restantes la serología persistió reactiva, aunque a menor título (grupo C). Se debe destacar que el único niño mayor de 10 años de edad que sanó recibió seis meses de tratamiento. La mediana de edad en el

grupo A fue de 3,5 años, la del grupo B fue de 5 años y la del grupo C fue 9,5 años. Se encontraron diferencias estadísticas entre el grupo A y B. Se observó una buena tolerancia a la medicación. Se concluyó que el éxito terapéutico está relacionado con la edad al inicio del tratamiento (Freilij y Altcheg, 1998).

### 2.3. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN BRASIL

El criterio aceptado para la evaluación del tratamiento fue la extinción de la infección con resultado negativo definitivo de los exámenes parasitológicos y de las reacciones serológicas. En los trabajos también se parte del concepto de que la patogenia está relacionada a la presencia del parásito y, por consecuencia, el concepto de cura significa que se ha conseguido erradicar al agente, eliminando la infección y curando la enfermedad. Una vez eliminada la causa, el efecto cesa. La prueba de cura, fue el resultado negativo completo y definitivo de los exámenes parasitológicos, xenodiagnóstico y/o hemocultivo, y de todas las reacciones serológicas que tengan como base la presencia de anticuerpos específicos.

Según trabajos ya publicados, se señaló que los resultados negativos repetidos de los exámenes parasitológicos obtenidos en períodos largos y sin que se consideren las reacciones serológicas, no significan cura parasitológica, porque pueden indicar períodos de parasitemia nula o baja. Aunque los exámenes parasitológicos no permiten comprobar la cura, tienen el mérito de poder revelar si el medicamento presentó actividad o no. A largo plazo, será el comportamiento de las reacciones serológicas específicas el que en la práctica definirá si hubo cura o no. A fin de cuentas, la prueba de la cura de la enfermedad de Chagas debe ser el resultado postterapéutico completamente negativo y permanente de todas las pruebas serológicas. En caso contrario, la conclusión que el paciente haya sanado se deberá poner en duda. Como el infectado chagásico recibe su diagnóstico desde el comienzo como resultado de las pruebas serológicas convencionales, sería paradójico admitir que, una vez curado, mantuviera pruebas positivas. Lo que sí se puede admitir es la persistencia de títulos bajos en algunos de estos pacientes curados como consecuencia de la memoria inmunológica. Otra corroboración del valor de la serología negativa es que ella ocurre en aquellos pacientes tratados durante la fase aguda (Cançado et al. 1973 y Cançado, 1997).

Uno de los estudios presentó los resultados de evaluación de 100 pacientes con sus diversas formas clínicas seguidos a largo plazo por medio de serología convencional como criterio de cura aceptado por la comunidad científica. Los pacientes de este estudio recibieron tratamiento con benznidazol, único antichagásico disponible en el mercado farmacéutico brasileño. Estos pacientes fueron seleccionados en forma aleatoria por orden

alfabético y sin que se hubiera tomado en cuenta la forma clínica de la enfermedad. Se incluyó a pacientes en fase crónica reciente, forma indeterminada, cardíaca, digestiva o asociada (cardio-digestiva). La condición para la selección de los pacientes fue que hubieran recibido tratamiento con benznidazol, por como mínimo 30 días y con seguimiento de por lo menos 5 años. Además del examen clínico y de los exámenes complementarios (radiografías de tórax, esófago y colon, ECG, Holter, ecocardiograma) capaces de definir la forma clínica, a todos los pacientes se los sometió a exámenes parasitológicos (xenodiagnóstico o hemocultivo), serológicos (fijación de complemento (FC); IFI; HAI; y lisis mediada por complemento (LMCo) periódicos. Por la naturaleza misma de la investigación, a pocos pacientes se les sometió a todos los exámenes complementarios indicados, pero todos se sometieron durante muchos años a los exámenes serológicos. Se hizo el examen parasitológico en aproximadamente dos terceras partes de los pacientes (Cançado, 1998).

La evaluación de la eficacia terapéutica se hizo por medio de resultados de la serología convencional a tres años de haber finalizado el tratamiento. Los resultados se dividieron en cura, fracaso y dudoso, de acuerdo al comportamiento serológico de un grupo testigo (placebo). En la fase crónica, el porcentaje de cura por benznidazol fue muy bajo, si se compara con el elevado porcentaje de cura (75%) en la fase aguda y en la crónica reciente.

Al comparar los resultados obtenidos en Brasil con los obtenidos en Argentina y Chile, hubo discordancias con respecto al Nifurtimox. En Argentina y Chile la actividad tripanocida fue bastante más alta que en Brasil, a excepción de las observaciones que Silva et al. (1974) hicieron en el estado de Rio Grande do Sul. En este estudio, las observaciones fueron similares a las de los otros dos países y las diferencias se podrían explicar por la existencia de cepas con diferente sensibilidad a los medicamentos, hecho demostrado experimentalmente por Andrade et al. (1975), Brener et al. (1976) y Filardi y Brener (1987).

Los esquemas de tratamiento de duración prolongada fueron iniciados en 1960, cuando se dividió a los pacientes en cuatro grupos. En el primero se incluye a los tratados en la fase aguda y ya existen informes sobre ellos (Rassi, 1987). El segundo incluye a los tratados en la fase crónica de inicio reciente (n=41 - Grupo I) y el tercero a aquellos (n=1.924) tratados en la fase crónica de inicio remoto. Estos últimos fueron divididos en dos: un primer subgrupo participante de un protocolo estructurado (n=113 - Grupo II) y un segundo subgrupo compuesto de los sujetos restantes, participantes de un protocolo simplificado (Grupo III).

En el Grupo III se incluyó a pacientes cuyo tratamiento fue instituido con base en sus pruebas serológicas positivas. A una parte de ellos se les pudo incluir en el Grupo II, pero no se hizo tal en la fase de selección,

dado el xenodiagnóstico negativo o porque asistieron a la consulta con el propósito expreso de recibir tratamiento. Su ansiedad de recibirlo impidió así un estudio parasitológico previo más detallado.

Los objetivos de un tratamiento específico serían, en principio, la erradicación de la infección y, según hallazgos recientes (Cuadro 1), impedir la aparición de lesiones en los órganos o el agravamiento de las ya presentes. En el cuadro 1 se presentan datos de la evolución de la cardiopatía, diagnosticada por electrocardiograma convencional, en pacientes tratados con benznidazol durante la fase crónica según varios investigadores. Los resultados de este tratamiento se comparan con la evolución de la enfermedad en los pacientes del grupo control.

Cuadro 1. Benznidazol para tratamiento de la fase crónica de la enfermedad de Chagas

EVOLUCIÓN DE LA CARDIOPATIA (ECG)				
Autores	Material	Droga +	Control o Placebo+	Seguimiento (años)
Macedo y Silveira (1987)	Adultos (n=171)*	6,7%	8,8%	7
Ianni et al. (1993)	Adultos (n=33)	13,3%	0,0%	8
Miranda et al. (1994)	Adul.y niños (n=120)	10,5%	63,6%	10 a 16
Viotti et al. (1994)	Adultos (n=201)	4,2%	30,0%	8
Fragata et al. (1995)	Adultos (n=120)	7,0%	14,3%	7-8
Andrade et al. (1996)	Niños (n=129)	1,7%	6,9%	3

\* Incluye casos tratados con nifurtimox. + Porcentaje de pacientes en los que evoluciona la cardiopatía.

El análisis de este cuadro permite llegar a conclusiones sobre el beneficio del tratamiento específico en la fase crónica, porque la información presentada de las investigaciones, a excepción de la de Ianni et al. (1993), han mostrado un mayor potencial evolutivo en los grupos control o que recibieron placebo. Este potencial evolutivo es más evidente cuanto mayor es el tiempo de seguimiento de los pacientes, hecho que se ajusta al concepto clásico de la enfermedad de Chagas: es una infección de evolución lenta. Con relación al trabajo de Ianni et al. (1993) se debe señalar que sólo un pequeño número, 15 casos, recibieron benznidazol. De los dos casos tratados con evolución desfavorable en el ECG, uno de ellos presentaba extrasistolia supraventricular, una arritmia que no necesariamente indica compromiso orgánico y que podría haber existido antes del tratamiento. Un electrocardiograma realizado previamente no la detectó.

## 2.4. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN BOLIVIA

La enfermedad de Chagas en Bolivia es un grave problema de salud pública. Según datos epidemiológicos de 1980 (Valencia, 1980), el 20% de la población boliviana está infectada por el *T. cruzi* y el 26.2% de los infectados tiene alteraciones electrocardiográficas compatibles con miocardiopatía chagásica. Estudios posteriores realizados durante 1993 (Secretaría Nacional de Salud, 1994) en los departamentos de Cochabamba, Chuquisaca y Tarija, mostraron que la situación no era diferente a la observada en 1980 (Cuadro 2).

Cuadro 2. Infección por *T. cruzi*, por grupos de edad, en Bolivia

Grupo de edad/años	Infección
<1	20.5%
1-4	33.9%
5-9	49.0%
10-14	60.9%
15-44	74.7%
>44	86.6%

En base a los datos anteriores podemos decir que en Bolivia el problema de la enfermedad de Chagas tiene una dimensión totalmente diferente a la observada en los países vecinos. La transmisión vectorial de la enfermedad es frecuente en el área rural y probablemente en las zonas periféricas de algunas ciudades como Cochabamba, Santa Cruz y Tarija. La transmisión por transfusión de sangre de la enfermedad es más frecuente que lo documentado, ya que la prevalencia de infecciones elevada en candidatos a donantes de sangre (48.5% en la ciudad de Santa Cruz) y el país no cuenta con bancos de sangre adecuados (Zuna y Gianella, 1993).

En la ciudad de Santa Cruz, el tratamiento de la enfermedad congénita (Azogue y Darras, 1991) se hace después de confirmada la parasitemia. La parasitemia se confirma por medio de gota gruesa y el método de Strout en recién nacidos de madre con serología positiva para *T. cruzi*. A los recién nacidos con evidencias de infección congénita se los trata con benznidazol en dosis de 5 mg/kg/peso por día, durante 30 días.

Recacochea et al. (1979), hicieron el estudio del efecto del tratamiento durante la fase aguda en casos detectados por búsqueda activa y tratados con nifurtimox en dosis variables según la edad (entre 10 y 20 mg/kg/día), durante 90 días. El tratamiento se aplicó a 32 pacientes que recibieron seguimiento durante un año. Se observó una conversión negativa de la serología en el 70% de los casos. El seguimiento a largo plazo no se

realizó, porque la mayoría de los pacientes provenían de áreas rurales donde se mantenía una tasa elevada de infestación domiciliar de *T. infestans* y regresaron a ellas tras el tratamiento.

Otro estudio con infectados crónicos se llevó a cabo entre 1980 y 1983, e incluyó 70 pacientes con serología y xenodiagnóstico positivos a los que se trató con benznidazol en dosis de 5 mg/kg peso por día durante 30 días (Gianella, 1998). Tras una revisión retrospectiva, se pudieron analizar 34 historias clínicas de los pacientes a quienes se logró hacer seguimiento de 1 a 10 años después del tratamiento. De los 34 pacientes tratados, el 100% mantuvo su serología positiva. El xenodiagnóstico se mantuvo negativo en un 94%. En dos pacientes (5.6%) se observó dermatitis máculo-papular como reacción adversa al medicamento. Un segundo estudio consistió en el ensayo clínico de doble ciego con alopurinol y placebo para el tratamiento de la fase crónica de la enfermedad (Gianella et al. 1997). La dosis empleada fue de 900 mg/día por 60 días y su resultado fue desalentador, pues sólo el 8% de los tratados mantuvo un xenodiagnóstico negativo después de un seguimiento de un año.

Los pacientes de las áreas urbanas del país disponen de benznidazol para el tratamiento de los casos agudos y congénitos. A pesar de ello y dada la elevada infestación domiciliar por *T. infestans*, se duda de la utilidad del medicamento en las áreas rurales por la posibilidad de reinfección.

## 2.5. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN VENEZUELA

Esta evaluación del tratamiento fue parte de un estudio epidemiológico de pacientes que sufren la enfermedad de Chagas en San Juan de los Morros, para evaluar los resultados clínicos de la campaña profiláctica de prevención realizada de 1960 a 1980. Con tal fin, entre 1982 y 1987 se elaboró una historia detallada con ECG y radiografía de tórax de 775 sujetos con serología positiva para la enfermedad de Chagas. Cada sujeto fue clasificado clínicamente como asintomático (n=539) o sintomático (n=236). De ellos, 84 sujetos mayores de 18 años con xenodiagnóstico positivo para *Trypanosoma cruzi* aceptaron recibir tratamiento con benznidazol (5mg/kg peso corporal por 2 meses v.o.). Preferiblemente se seleccionó a sujetos asintomáticos (n=74), mas se incluyó un grupo pequeño de pacientes sintomáticos (n=10). En el estudio no se incluyó a mujeres embarazadas. El seguimiento se efectuó en consulta externa o por medio de visitantes sociales a la vivienda de los sujetos cuando ellos no asistían a la consulta. Se intentó detectar efectos tóxicos hematológicos, cutáneos, digestivos y en los nervios periféricos (Cataliotti y Aquatella, 1998).

Como condición básica, los sujetos que recibieron tratamiento debían ser bastante jóvenes y tener un tamaño cardíaco menor. No hubo diferencia significativa en cuanto a sexo, porcentaje de ECG anormal, presión arterial ni frecuencia cardíaca. Como el grupo sintomático no tratado era grande (n=230), por cada paciente del grupo tratado, se seleccionó secuencialmente a tres sujetos no tratados de la misma edad, sexo y grupo clínico que se encontraban en la base de datos (estudio comparado caso/control).

Aunque al grupo tratado se le hizo seguimiento por seis años, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos y la mortalidad fue de 40% en ambos. La causa de muerte (n=4) en dos sujetos del grupo tratado fue muerte súbita y, en dos, no cardíaca. En el grupo no tratado (n=12) 6 murieron súbitamente, 5 por insuficiencia cardíaca y 1 por accidente cerebrovascular. Se concluye que durante el seguimiento de algo más de cinco años, no hubo indicación de que el uso de benznidazol se haya traducido en una disminución de la mortalidad. Posiblemente, en sujetos asintomáticos, se requiera un mayor número de sujetos tratados a los cuales se debe hacer seguimiento por 10 años o más. En los sujetos con alteración clínica cardíaca establecida, es probable que la sobrevivencia se vea influenciada más poderosamente por factores que dependen de la severidad del daño miocárdico.

## 2.6. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN CHILE

Según encuestas orientadas a la evaluación de los programas de erradicación de *Triatoma infestans* realizadas en el último decenio en diversas localidades de cuatro regiones donde la enfermedad de Chagas es endémica, se examinó a un total de 8.767 niños de 0-10 años de edad. De este total, 125 niños (1,4%) resultaron serológicamente positivos (reacción de hemaglutinación indirecta y ELISA) (Schenone, 1998). De entre los que participaron en el estudio, se decidió dar tratamiento etiológico a los niños con serología positiva. A estos niños se les hizo el xenodiagnóstico antes de dar comienzo al tratamiento para certificar etiológicamente la infección por *T. cruzi* y para disponer de un instrumento que permitiese evaluar el tratamiento. A aquellos en los que el xenodiagnóstico fue negativo se les repitió dicho examen habiéndose identificado finalmente 82 (75,2%) casos positivos.

A 109 niños se les pudo administrar tratamiento. A 105 de ellos se les trató con nifurtimox y a 4 con benznidazol. Los tratamientos se administraron durante 60 días seguidos, en las siguientes dosis: Nf, 7-10 mg/kg/día, Bz 5 mg/kg/día. En ambos casos la dosis diaria fue dividida en tres fracciones que se debieron tomar después del desayuno, del almuerzo y



de la comida. En los 109 niños, el tratamiento se completó sin mayores dificultades y la tolerancia fue buena o muy buena en todos, tanto con Nf como con Bz. Durante el primer año se hicieron controles posterapéuticos cada tres meses y, en los dos años posteriores, los controles se hicieron cada seis meses. En contraposición a la serología, que ha resultado sostenidamente positiva, el xenodiagnóstico ha sido negativo en todos. Actualmente continúa el control de 42 niños, 30 meses; 39 niños, 24 meses; 13 niños, 9 meses; y 15 niños, 6 meses después del tratamiento respectivamente.

### 3. CRITERIOS DE CURACIÓN

#### 3.1 Xenodiagnóstico

Existe consenso en que el seguimiento de pacientes tratados debe hacerse con métodos parasitológicos y serológicos. La existencia de parásitos después del tratamiento indica que este ha fallado. Por otro lado, algunos grupos exigen la desaparición total de anticuerpos como requisito para afirmar la cura (Cançado, 1997, Rassi y Luquetti, 1992, Fragata et al. 1997, Luquetti, 1997). Las dificultades existentes para certificar la cura de los pacientes después del tratamiento han llevado a utilizar con ese objeto otras herramientas, como la investigación de material proveniente del parásito (DNA o RNA) (Ashall et al. 1988) a través de reacciones enzimáticas en cadena de polimerasa (Wincker et al. 1994), del xenodiagnóstico artificial con gran cantidad de insectos (Silva et al. 1998), antígenos purificados (Gazzinelli et al. 1993, Mendes et al. 1997), recombinantes (Frasch et al. 1988; Affranchino et al. 1989; Moncayo y Luquetti, 1990; Jazin et al. 1991; Kaplan et al. 1995 y de péptidos sintéticos (Luquetti, 1993).

Aunque no siempre se tiene presente como concepto básico, se resaltó que la parasitemia en el paciente chagásico es habitualmente baja. A pesar de ello, existe un número de pacientes que sistemáticamente presenta parasitemia ostensible (Castro, 1995; Silva et al. 1995). Este grupo de pacientes que guarda relación con la edad, incluye frecuentemente a niños pequeños y adultos mayores de 50 años. Por otra parte, la mayoría de los pacientes que se presenta en el consultorio tiene edades comprendidas entre los 20 y los 50 años. Estas son las dos edades que enmarcan la gran mayoría de pacientes que presenta parasitemia baja. Otro concepto que se consideró básico es que el infectado chagásico crónico no siempre tiene parásitos circulantes en cada ml de sangre 24 horas al día y durante todo el año. Así, las posibilidades de obtener un examen positivo aumentan no solo con el volumen de sangre examinado, sino también con el número de veces en que se proceda a hacer la investigación correspondiente (Luquetti y Rassi, 1998).

Según la experiencia que se obtiene tras haber realizado xenodiagnóstico seriado en más de 500 pacientes no tratados, por más de 10 años, utilizando la misma metodología y el mismo equipo de técnicos para su lectura, se llegó a la conclusión que, independientemente de la edad, un examen único de xenodiagnóstico con 40 triatomíneos permite encontrar un 24% de pacientes positivos (Rassi et al. 1991). Si se aumenta el número a cuatro exámenes en el mismo paciente, la positividad acumulada aumenta al 41,5%. Se concluyó que se necesita un mínimo de dos exámenes (80 triatomíneos) para detectar hasta un 36% de positividad.

#### 3.2 Hemocultivo

En estudios comparativos, la sensibilidad del hemocultivo es similar a la del xenodiagnóstico natural, aunque hay estudios recientes como el de Luz et al. (1994) que señalan una positividad de más del 95%. Este fenómeno no ha sido aún reproducido por otros investigadores. Su ventaja en relación con el xenodiagnóstico natural es la posibilidad de trabajar con volúmenes mayores de sangre, lo que aumenta las posibilidades de encontrar parásitos.

En relación a los resultados obtenidos después del tratamiento específico, debe recordarse que, como consecuencia de la baja parasitemia habitual en la historia natural de la enfermedad de Chagas en su fase crónica, la existencia de xenodiagnósticos y/o hemocultivos repetidamente negativos no tiene valor absoluto en sentido de eficacia terapéutica. En cambio, el valor de un único examen parasitológico positivo después de finalizado el tratamiento es absoluto y señala que el fármaco ha sido ineficaz. Es tan importante la constatación de este resultado, que el seguimiento serológico en estos casos pierde sentido. El clínico deberá pensar en otro medicamento u otro esquema terapéutico. Por otra parte, la eficacia terapéutica puede estar relacionada con el medicamento en uso. En un estudio realizado con Alopurinol, por ejemplo, uno de los criterios de entrada al tratamiento era, entre otros, el examen parasitológico positivo y, gracias a este, fue posible detectar xenodiagnóstico positivo en 39 de 222 pacientes en un período de dos años. Ya hecho el tratamiento con el medicamento en estudio, estos autores demostraron la persistencia de la positividad de este examen en un 94% de los pacientes que habían recibido el medicamento, y en un 91% de los pacientes que recibieron placebo. Así se demostró la total ineficacia del medicamento como tripanocida en la fase crónica de la enfermedad de Chagas (Luquetti y Rassi, 1998).

La conclusión en relación a los exámenes parasitológicos en el tratamiento específico de la enfermedad de Chagas es que estos deberían ser realizados rutinariamente antes y después del tratamiento específico, siempre que se disponga de las facilidades necesarias. Se pueden emplear ambas técnicas, o una de las dos, ya que dan resultados similares. Lo que se

recomienda para el xenodiagnóstico es hacer dos exámenes con 40 triatomíneos cada uno, con un mes de diferencia, con lecturas a los 30 y a los 60 días. Estos exámenes permitirán obtener un perfil de la parasitemia del paciente, lo que facilita el seguimiento correspondiente.

### 3.3 Serología

Por varios motivos, las técnicas serológicas más recomendables son tres. Todas se encuentran disponibles en el mercado en forma de estuches diagnósticos (kits) y son de ejecución relativamente simple, ya que no necesitan de equipos especiales y presentan especificidad y sensibilidad adecuadas. Ellas son la hemaglutinación indirecta (HAI), la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y la técnica inmunoenzimática de ELISA (Zicker et al. 1990).

Estas técnicas permitirán comparar la concentración de anticuerpos antes, durante y después del tratamiento instituido. En caso de no contar con un laboratorio confiable en el local del tratamiento, el suero podrá ser enviado a diferentes centros regionales, nacionales o extranjeros, ya que hoy en día existe una red internacional de laboratorios de referencia para la ejecución de estos exámenes (al final del informe se anexa una lista de algunos de ellos). Otro concepto importante en relación al título de cada muestra individual de suero se refiere a la existencia de diferencias individuales en cada reacción serológica. Cada individuo infectado responde de forma diferente al espectro de antígenos existente en el parásito, tanto en relación con la afinidad de cada anticuerpo, como frente a un número diferente de anticuerpos (Reyes et al. 1993). La manera en que cada paciente chagásico reesponde al parásito que lo infecta depende, en parte, del parásito en sí y, en parte, de su constitución genética. Ambas variables determinan la existencia de gran número de anticuerpos que reaccionan de forma diferente en cada individuo. Tras estudios realizados con western blot, en las que se descompone el parásito en un gran número de bandas de proteínas a las que cada paciente reacciona en forma diferente, la diferencia de reacción queda demostrada inequívocamente. Otros estudios con antígenos recombinantes demuestran que el suero de cada paciente chagásico tiene un espectro de reactividad diferente. Indirectamente, esto ha llevado al uso simultáneo de varios recombinantes, porque si se usa uno solo, parte de los sueros de los pacientes no reaccionan y serían rotulados equivocadamente como no chagásicos.

Pensando en la existencia de la memoria inmunológica contra un parásito extremadamente antigénico, lo que no sería tan evidente es que esos anticuerpos podrían desaparecer después de eliminar el parásito. Sin embargo, la prueba de que eso sucede se encuentra en los pacientes tratados exitosamente durante la fase aguda de la enfermedad. En esos casos, varios

grupos de investigadores de diferentes países han encontrado que se obtienen reacciones serológicas negativas en períodos variables y generalmente a más de un año de finalizado el tratamiento (Leguizamón et al. 1997). Este hallazgo es de importancia, pues, una vez demostrada su desaparición en la fase aguda, se buscará el mismo tipo de efecto en aquellos pacientes tratados durante la fase crónica. En otras palabras, el objetivo de la investigación seriada sobre la concentración de anticuerpos en pacientes tratados durante la fase crónica, será buscar una tendencia a la desaparición de esos anticuerpos. Para ver esa tendencia, se necesita hacer seguimiento a estos pacientes durante varios años.

En cuanto a los resultados serológicos obtenidos antes del tratamiento, cabe preguntarse si una determinada concentración de anticuerpos en el mismo paciente se mantendrá constante en ausencia de tratamiento, o si los pacientes podrían sufrir oscilaciones en la concentración de anticuerpos anti-*T. cruzi*. Si este último hecho fuese posible, se complicaría la interpretación de las variaciones en los títulos, ya que podrían atribuirse a variaciones temporales en vez de al éxito del tratamiento. Si, por el contrario, se parte de la premisa de que el nivel de anticuerpos es constante, su disminución sostenida indicaría que alguna causa externa ha actuado. Por ejemplo, el medicamento usado.

Para certificar que el nivel de anticuerpos (la concentración) en cada paciente, permanecía en un mismo título aún después de meses de observación, se obtuvieron muestras de sangre durante meses de un grupo de 10 pacientes no tratados previamente (Luquetti y Rassi, 1998). Se hicieron las tres reacciones serológicas citadas anteriormente y los sueros se conservaron en glicerina para efectuar el análisis de todos los sueros del mismo paciente una vez finalizado el estudio. Los resultados han demostrado que la variación de títulos, por cada técnica empleada, ha sido en  $\pm 1$  título, sin que haya habido tendencia al aumento progresivo. Tampoco hubo tendencia a la disminución. Estos resultados permitieron concluir que, en el plazo estudiado, no hubo disminución espontánea de títulos. Se puede concluir, por tanto, que si en otros pacientes tratados en el presente se establece una disminución de títulos progresiva, continua y persistente, esto se debe a la acción terapéutica. Para poder hablar de disminución de títulos, en general se exige que haya habido una disminución de por lo menos tres títulos en relación al título inicial. Como es bien conocido, la tendencia que tiene un título a aumentar o a disminuir depende mucho más de condiciones técnicas que de una real diferencia en la concentración de anticuerpos. Así, si el título de anticuerpos en HAI ha sido de 1/512 en la próxima muestra de suero se pueden encontrar valores de 1/256 sin que ello signifique ningún cambio en la concentración de anticuerpos. A veces, aún diferencias de dos títulos no tienen significado. Sin embargo, si a ese mismo paciente se le trata y años después se encuentran en él valores de 1/64, 1/16 o 1/8, es evidente

que ese no es el curso natural de la curva de anticuerpos, sino la consecuencia de la acción tripanocida del tratamiento.

Finalizado el tratamiento, se recomienda obtener una muestra de sangre cada seis meses. En casos de residencia remota, esta colecta podrá ser anual. En varios países, la experiencia de los investigadores ha demostrado que los niños tratados (antes de los 12 años) responden con una disminución de títulos que se observa mucho más rápidamente que en los adultos. Esto podría estar asociado a una infección de pocos años de evolución y por ello se le ha asignado el nombre de "fase crónica reciente".

Se concluye, primero, que el seguimiento serológico es de extrema importancia. Segundo, que se debe hacer con varias técnicas diferentes y los resultados se deben comparar siempre con la concentración de anticuerpos inicial y, tercero, que este seguimiento deberá hacerse por varios años. En caso que, a pesar que los exámenes parasitológicos sean negativos en seguimiento después de 5 a 10 años, siga habiendo persistencia de reacciones positivas, se debe presumir que el tratamiento ha sido ineficaz. Cuando existe una disminución progresiva de los títulos y ella queda verificada en subsecuentes mediciones, hay posibilidad de que la medicación haya sido efectiva. El asunto crea controversias porque en investigaciones conducidas experimentalmente por Andrade et al. (1991) se demostró que los antígenos del parásito secuestrados en células presentadoras de antígenos (células dendríticas en el bazo de animales infectados y tratados) persisten durante mucho tiempo. Estos hallazgos permiten pensar que los antígenos secuestrados pueden presentar respuestas inmunes por muchos años, aun cuando el parásito vivo no se encuentre presente. La observación continuada de casos con serología prácticamente negativa y aún totalmente negativa será muy importante, entre otras cosas, porque confirma la ausencia real del parásito en caso se contraiga otra enfermedad que produzca inmunosupresión. Si a pesar de la inmunosupresión no aparece el parásito, se tendrá una prueba adicional de la real ausencia de *T. cruzi* que, en circunstancias como esta, afloraría para provocar una reactivación.

### 3.4 La reacción en cadena de polimerasa (PCR)

Estudios recientes han destacado la importancia de la presencia del parásito en la evolución de la fase crónica de la infección. Por esta razón, lo que se ha postulado es que el tratamiento etiológico puede favorecer el pronóstico de la infección (Viotti et al. 1994; Higuchi, 1997).

Ante la perspectiva de tratar pacientes chagásicos, se emplearon varios métodos a fin de determinar la eficacia del tratamiento y el control de cura de la infección. Entre los más utilizados se encuentran pruebas parasitológicas tradicionales, como el hemocultivo y el xenodiagnóstico, que se caracterizan por presentar baja sensibilidad y ser laboriosas (Cançado et al.

1973; Pereira et al. 1989; Galvão et al. 1993). Las pruebas serológicas convencionales, muy útiles y eficientes para el diagnóstico de la infección chagásica, no son eficientes como parámetro de control de cura (Rassi y Luquetti, 1992).

Una de las técnicas que se mostró extremadamente promisorias en la década de 1980 fue la detección o ausencia de anticuerpos líticos, a los que se pasó a reconocer como marcador de cura (Krettli y Brener, 1982). Como se necesita trabajar con formas vivas del parásito y complemento, la técnica no se difundió.

Para lograr el mismo propósito, se han empleado nuevas técnicas serológicas y antígenos purificados. Un estudio reciente, realizado en niños tratados, reveló que el empleo de la técnica de ELISA en sueros titulados puede contribuir a la elucidación de la cura laboratorial, ya que los pacientes presentaron títulos postterapéuticos más bajos (Andrade et al. 1996). Los antígenos solubles de *Trypanosoma cruzi* han mostrado un gran potencial para predecir la cura de pacientes chagásicos. A pesar de ello, se necesita un estudio más pormenorizado con una muestra de población más grande (Krautz et al. 1992).

El uso de la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) (Saiki et al. 1985) abrió una nueva perspectiva en el campo del diagnóstico de la infección chagásica. La detección del DNA del parásito por PCR en muestras tomadas de los pacientes se mostró sensible y específica. (Wincker et al. 1994a y 1994b; Britto et al. 1995; Junqueira et al. 1996).

Sin embargo, pocos son los estudios que evalúan el PCR en el seguimiento de pacientes tratados. En un estudio de ese tipo, Britto et al. (1995) siguieron a través del tiempo 32 pacientes chagásicos que presentaban serología convencional y/o xenodiagnóstico positivos pretatamiento. Aunque solamente nueve de estos individuos se mostraron positivos en el PCR tras el ensayo terapéutico con benznidazol, todos los pacientes mantuvieron resultados serológicos positivos. Los autores pensaron en la posibilidad que el PCR pudiera convertirse en una herramienta en el acompañamiento de pacientes sometidos al tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas.

## 4. RECOMENDACIONES

Cada país del continente formulará un plan nacional de tratamiento para la enfermedad de Chagas. Como requisito fundamental, dicho plan se debe enmarcar en un programa nacional de control de la enfermedad de Chagas que garantice la implementación de medidas para la interrupción tanto de la transmisión vectorial como de la transmisión transfusional de *T. cruzi*. Sin la existencia de tales medidas, es difícil justificar el tratamiento de personas infectadas con *Trypanosoma cruzi* salvo en casos de Chagas agudo o de transmisión congénita.

La interrupción de la transmisión vectorial se logra de manera rápida y sostenida al fumigar las casas infestadas con vectores. En la iniciativa del Cono Sur se ha demostrado que con tal acción no solo se ha logrado una disminución sostenida en las tasas de infección de las poblaciones estudiadas (Cuadro 3), sino que también se ha logrado interrumpir la transmisión vectorial en países como Uruguay, mientras en otros como Brasil, Argentina y Chile se está próximo a lograrla de una manera sostenida (Moncayo 1997).

Cuadro 3. Infección humana por *Trypanosoma cruzi* y porcentaje de reducción: (Iniciativa del Cono Sur 1980-1996)

País	Grupo de edad estudiado (en años)	Prevalencia de infección en la década de 1980 (%)	Prevalencia de infección en 1996 (%)	Reducción de infección (%)
Argentina	18	6,7	1,2	82,1
Brasil	7-14	18,5	0,17	99,1
Bolivia	1-4	33,9	ND	ND
Chile	0-10	5,4	1,2	77,8
Paraguay	18	9,3	3,9	58,1
Uruguay	6-12	2,5	0,06	97,6

En Latinoamérica existe una diversidad de situaciones en cuanto al grado de desarrollo de los programas de control y los programas de tratamiento de la enfermedad de Chagas (Cuadro 4). Se necesita un mayor compromiso gubernamental en aquellos países donde no existe un programa de control o donde, si existe, carece de implementación a nivel nacional. Dicho compromiso deberá traducirse ya sea en la organización de un programa nacional que se ajuste a las necesidades de cada país o en la asignación de los recursos humanos y económicos necesarios para llevar a cabo dicho programa, o ambos.

En el cuadro 4 se muestra que el uso y la disponibilidad de medicamentos en el continente varía. Como puede verse en algunos países, además de contarse con normas sobre el manejo y tratamiento de los infectados, se cuenta con un programa nacional de adquisición y suministro de medicamentos. En otros países o no existen normas o no existe una dotación continua y oportuna de medicamentos, o el tratamiento se ofrece por medio de esfuerzos esporádicos e individuales.

Cuadro 4. Situación actual de los programas de control y tratamiento de la enfermedad de Chagas en el continente latinoamericano

País	Programa de control organizado	Con necesidad de información epidemiológica	Disponibilidad y/o experiencia en tratamiento	Con programa de tratamiento
<i>Cono Sur</i>				
Argentina	Sí	No	Sí	Sí
Bolivia	Sí	No	Sí	No
Brasil	Sí	No	Sí	Sí
Chile	Sí	No	Sí	Sí
Paraguay	Sí	Sí	Sí	Sí
Uruguay	Sí	No	Sí	Sí
<i>Andinos</i>				
Colombia	Sí	No	No	No
Ecuador	No	Sí	No	No
Perú*	No	No	No	No
Venezuela	Sí	No	Sí	No
<i>Centroamérica</i>				
Belice	No	No	No	No
Costa Rica	No	No	No	No
El Salvador	Sí	No	No	No
Guatemala	Sí	No	No	No
Honduras	Sí	No	No	No
Nicaragua	Sí	No	No	No
Panamá	Sí	No	No	No
México	No	?	No	No

\* En Perú hay *Triatoma infestans* en la parte sur del país

Actualmente existe una demanda de medicamentos que debería servir de estímulo a las compañías farmacéuticas para proveer los mismos en forma adecuada, oportuna y a bajo precio en los países de las Américas. La disponibilidad de medicamentos, sin embargo, difiere de país a país. El sector salud, necesita crear mayores vínculos con las compañías farmacéuticas y demostrar el mercado potencial que se presenta ante las nuevas recomendaciones de tratamiento. Esta acción debe implementarse rápidamente, ya que los países del Cono Sur han alcanzado logros notables en la interrupción de la transmisión vectorial, la transmisión transfusional y, recientemente, en el inicio de acciones de tratamiento a nivel nacional. En este contexto, se necesita tratar a las personas infectadas respondiendo a las recomendaciones elaboradas en esta reunión en aquellas áreas que han interrumpido la transmisión de *T. cruzi*.

Considerando el bajo poder adquisitivo de la mayoría de los infectados, se deben estimular mecanismos de distribución de medicamentos en forma oportuna y a bajo costo para que los infectados los puedan comprar. En caso contrario, los fármacos deberán ser provistos por el Estado. Los análisis de costo beneficio en diferentes países demuestran que por cada dólar

invertido en prevención, se ahorran entre 11 y 17 dólares en el manejo y tratamiento de los pacientes en la fase crónica sintomática de la enfermedad de Chagas.\*

## 4.1 TRATAMIENTO

### 4.1.1 Infección en la fase aguda, crónica reciente e infección congénita

*Fase aguda.* Es la modalidad de la enfermedad en la que se puede demostrar la presencia de *T. cruzi* por medio del examen microscópico directo de sangre en fresco o con coloración con o sin concentración (Strout, gota fresca, microhematocrito, gota gruesa). El diagnóstico de esta fase también se puede dar ante la presencia de un cuadro clínico sugestivo y la demostración de anticuerpos IgM anti-*T. cruzi* en el suero.

Independientemente del mecanismo de transmisión (vectorial, por transfusión, como accidente de laboratorio, o como reactivación en inmunosuprimidos) se debe tratar a todos los individuos en fase aguda. Es posible curar hasta el 100% de ellos, ya sea desde el punto de vista clínico o de laboratorio (parasitológico y serológico).

*Fase crónica reciente.* Es la modalidad de la enfermedad que se manifiesta en niños de hasta 12 años en los que se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-*T. cruzi* en el suero. La demostración de la presencia de anticuerpos se logra por medio de dos técnicas de principios diferentes o, en caso de no contar con dos técnicas, por una técnica repetidamente positiva.

*Infección congénita.* Es la modalidad de la enfermedad que se puede presentar en el recién nacido, con manifestaciones clínicas o no. Los criterios de diagnóstico son los mismos que los empleados en la fase aguda adquirida. En lactantes mayores de 7 meses de edad hay serología reactiva independiente de la de la madre. La definición de infección congénita debe cumplir con los siguientes requisitos: madre serológicamente reactiva, no haber recibido transfusiones y no haber permanecido en un área endémica.

En la actualidad se cuenta con dos medicamentos para tratar esta parasitosis.

*Nifurtimox:* Los pacientes de hasta 40 kg de peso deberán recibir una dosis de 10 a 12 mg/kg/día. Los pacientes cuyo peso sobrepase los 40 kg deberán recibir una dosis de 8 mg/kg/día.

*Benznidazol:* Los pacientes de hasta 40 kg de peso deberán recibir 7,5 mg/kg/día. Los pacientes de más de 40 kg, deberán recibir 5mg/kg/día.

\* Informe de la primera reunión de la iniciativa de Centroamérica, Tegucigalpa, octubre 1997; Akhavan D., Análise de custo-efetividade do programa de controle da doença de Chagas no Brasil: Resumo executivo, agosto 1996.

Los dos medicamentos se deben administrar en 2 ó 3 dosis diarias por 30 a 60 días.

El tratamiento de la infección congénita se hace con: nifurtimox, 10-15 mg/kg/día, o benznidazol 10 mg/kg/día. En caso de pretérmino o bajo peso, el tratamiento deberá iniciarse con la mitad de la dosis. Si a las 72 horas no se evidencia leucopenia o plaquetopenia, se debe pasar a la dosis definitiva por los próximos 60 días.

Los efectos colaterales no dependen de las dosis diarias. El nifurtimox produce inapetencia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, trastornos del sueño y del comportamiento. El benznidazol produce dermatopatía y neuropatía periférica. Estos efectos, que se observan en menos del 20% de los casos, generalmente, no hacen necesaria la suspensión del tratamiento.

Mientras que en la fase aguda o en la infección congénita se puede tratar a los pacientes con cualquiera de los dos medicamentos mencionados, en la fase crónica reciente solo existe experiencia que indica el éxito del tratamiento cuando se usa benznidazol.

El criterio de cura se basa en la conversión negativa de la parasitemia por métodos indirectos; y la conversión negativa de la serología en dos muestras a partir de los seis meses de finalizado el tratamiento. En la fase crónica reciente, la negativación de la serología convencional se obtiene años después de finalizado el tratamiento.

### 4.1.2 Fase crónica tardía

Se denomina como tal la que ocurre después de la fase crónica reciente.

Los objetivos del tratamiento son: 1) erradicar el parásito; 2) evitar la aparición o progresión de lesiones viscerales; 3) interrumpir la cadena de transmisión.

El tratamiento de la fase crónica tardía se basa en la demostración de la relación entre el parásito y la inflamación a nivel miocárdico, en la regresión experimental de la fibrosis miocárdica con el tratamiento específico, y en la demostración de que el tratamiento puede reducir la aparición o la evolución de lesiones cardíacas evaluadas por medio del electrocardiograma. No existe límite de edad para indicar el tratamiento. Este límite queda a criterio del médico tratante.

No se recomienda dar tratamiento durante el embarazo, lactancia, casos de insuficiencia hepática o renal, o cuando existan otras lesiones graves asociadas con la enfermedad de Chagas. Tampoco se recomienda dar tratamiento en casos de hipersensibilidad a los medicamentos.

Los medicamentos que se deben usar en el tratamiento de la fase crónica tardía de la enfermedad de Chagas son nifurtimox y benznidazol. El

médico tratante debe conocer la enfermedad, el manejo de los medicamentos a utilizar y sus efectos colaterales. Debe controlar al paciente muy de cerca durante la administración del tratamiento.

El nifurtimox se administra en dosis de 8-10 mg/kg/día durante 60 a 90 días. La dosis diaria de nifurtimox se administra cada 8 horas, preferentemente después de las comidas.

El benznidazol se administra en dosis de 5 mg/kg/día durante 60 días. La dosis diaria de benznidazol se administra cada 8 o cada 12 horas, preferentemente después de las comidas.

El médico tratante debe tener en cuenta los efectos adversos más frecuentes producidos por cada uno de los fármacos que son para el nifurtimox: anorexia, adelgazamiento, alteraciones psíquicas y alteraciones digestivas. Para el benznidazol: dermatopatía y neuritis periférica.

El tratamiento debe ser interrumpido ante la aparición de efectos colaterales importantes como reacciones alérgicas intensas, fiebre con adenopatía, neuropatía periférica acentuada y depresión de médula ósea.

Para la evaluación de la eficacia del tratamiento se recomienda la evaluación clínica, electrocardiográfica y serológica del paciente por lo menos una vez al año, considerando que la serología puede disminuir sus títulos y aún volverse negativa tras 10 o más años.

## SUMMARY

Etiological treatment of Chagas disease. Conclusions of a group of experts

Conclusions of a group of experts on Chagas disease etiological treatment who met at Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil, in april 1998 are presented. Besides the indication at the acute phase, trypanocidal treatment is also recommended on the recent chronic phase (children under 12 years old) after the successful results obtained in two randomized trials, in Brazil and Argentina, as well as on the chronic phase with the goal of parasite eradication and avoidance of the progression of potential visceral lesions. Treatment make sense only in those areas or geographical regions in which the transmission, either by vector or transfusion, has been interrupted. Recommended drugs are benznidazol and nifurtimox, both in long term schedule (30 to 60 days). Cure criterion is to achieve a persistent serological negativation in those under a long follow up, which is obtained after months for those treated during the acute phase, years for those treated on the recent chronic phase and decades for the others.

KEYWORDS: Chagas disease. Etiological treatment. *Trypanosoma cruzi*.

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Affranchino JL, Ibañez CF, Luquetti AO, Rassi A, Reyes MB, Macina RA, Aslund L, Pettérsson U & Frasch ACC. Identification of a *Trypanosoma cruzi* antigen that is shed during the acute phase of Chagas' disease. *Mol Bioch Parasitol*, 34:221-228, 1989.
2. Almeida IC, Rodrigues EG, Travassos LR. Chemoluminescent immunoassays: discrimination between the reactivities of natural and human patients antibodies from eukaryotic pathogens, *Trypanosoma cruzi* and *Paracoccidioides brasiliensis*. *J Clin Lab Anal*, 8:424-431, 1994.
3. Andrade ALSS, Zicker F, Oliveira RM, Silva SA, Luquetti AO, Travassos LR, Almeida IC, Andrade SS, Andrade JG & Martelli CMT. Randomized trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet*, 348:1407-1413, 1996.
4. Andrade SG, Figueira RM, Carvalho ML, Gorini DF. Influência da cepa do *Trypanosoma cruzi* na resposta à terapêutica experimental pelo Bay 2502 (Resultados de tratamento a longo prazo). *Rev Inst Med trop São Paulo*, 17:380-389, 1975.
5. Andrade SG, Freitas LA, Peyrol S, Pimentel AR, Sadigursky M. Experimental chemotherapy of *Trypanosoma cruzi* infection: persistence of parasite antigens and positive serology in parasitologically cured mice. *Bull World Health Organ*, 69: 191-197, 1991.
6. Andrade SG, Magalhães JB, Pontes AL. Terapêutica da fase crônica da infecção experimental pelo *Trypanosoma cruzi* com o benznidazol e o nifurtimox. *Rev Soc Bras Med Trop*, 22:113-118, 1989.
7. Andrade SG, Stocker-Guerret S, Pimentel AS, Grimaud JA. Reversibility of cardiac fibrosis in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*, under specific chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 86:187-200, 1991.
8. Ashall F, Yip-Chuck DAM, Luquetti AO & Miles MA. Radiolabeled Total Parasite DNA Probe Specifically Detects *Trypanosoma cruzi* in Mammalian Blood. *J Clin Microbiol*, 26:576-578, 1988.
9. Azogue E y Darras Christian. Estudio prospectivo de la enfermedad de Chagas en recién nacidos con infección placentaria por *Trypanosoma cruzi* (Santa Cruz-Bolivia). *Rev Soc Bras Med Trop*, 24:105-109, 1991.
10. Barclay CA, Cerisola JA, Lugones H, Ledesma O, Silva JL, Mouzo G. Aspectos farmacológicos y resultados terapéuticos del benznidazol en el tratamiento de la infección chagásica. *Prensa Med Arg*, 65:239-244, 1978.
11. Blanco S, Spillman C, Zarate J, Flores I, Medina J, Sosa Estani S. Tratamiento y seguimiento de 147 niños de 1 a 14 años, infectados por *T. cruzi*, en el área rural del departamento Pellegrini, en vigilancia entomológica. Santiago del Estero, Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*, 57 Supl III:43-44, 1997.
12. Bocca Tourres CL. La enfermedad de Chagas en el período agudo y su tratamiento con el Bay 2502. *Bol Chil Parasitol*, 24: 24-32, 1969.
13. Brener Z. Contribuição ao estudo da terapêutica experimental da doença de Chagas. *Tese. Fac. Odont. Farm. Univ. Minas Gerais. Mimeografada. Belo Horizonte*. 79 p. 1961.
14. Brener Z, Costa CAG, Chiari C. Differences in the susceptibility of *Trypanosoma cruzi* strains to active chemotherapeutic agents. *Rev Inst Med trop São Paulo*, 18:450-455, 1976.
15. Britto C, Cardoso MA, Monteiro-Vanni CM, Hasslocher-Moreno A, Xavier SS, Olemann W, Santoro A, Pirmez C, Morel CM, Wincker P. Polymerase Chain Reaction Detection of *Trypanosoma cruzi* in Human Blood Samples as a Tool for Diagnosis and Treatment Evaluation. *Parasitology*, 110:241-247, 1995.
16. Cançado JR. Terapêutica específica. Pinto Dias JC, Rodrigues Coura J. (Ed.) *Clinica e terapêutica da doença de Chagas*. Rio de Janeiro, Brazil: Editora FIOCRUZ, 323-351, 1997.

17. Cançado JR, Marra UD, Mourão OG, Alvares JM, Oliveira JPM, Machado JR, Salgado AA. Bases para tratamento Especifico da Doença de Chagas Humana Segundo a Parasitemia. *Rev Soc Bras Med Trop*, 7:155-166, 1973.
18. Cançado JR. Tratamiento específico da doença de chagas cronica pelo Benznidazol. *Rev Patol Trop 27 (Supl):*21-23, 1998.
19. Carpintero DJ. Uso del ácido tióctico para la prevención de los efectos secundarios provocados por el benznidazol en pacientes con infección de Chagas crónica. *Medicina (Buenos Aires)*; 43:285-290, 1983.
20. Castro CN. Estudo longitudinal da parasitemia na doença de Chagas e sua correlação com a evolucao clinica. *Rev Pat Trop*, 24: 323, 1995.
21. Cataliotti F, Acquátella H. Comparación de la Mortalidad durante seguimiento por 5 anos en sujetos con enfermedad de chagas crónica con y sin tratamiento de Benznidazol. *Rev Patol Trop 27 (Supl):*29-31, 1998.
22. Cerisola JA, da Silva NN, Prata A, Schenone H, Rohwedder R. Evaluación mediante xenodiagnóstico de la efectividad del nifurtimox en la infección chagásica crónica humana. *Bol Chil Parasitol*, 32:51-62, 1977.
23. Cerisola JA, Lugones H, Rabinovich LB. *Tratamiento de la enfermedad de Chagas*. Premio F. Antonio Rizzuto. Buenos Aires. 1972.
24. Ferreira HO. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox e benznidazol. *Rev Soc Bras Med Trop*, 23:209-211, 1990.
25. Filardi LS, Brener Z. Susceptibility and natural resistance of *Trypanosoma cruzi* strains to drugs used clinically in Chagas disease. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*, 81:755-759, 1987.
26. Fragata Filho AA, Boianain E, Silva MAD, Correia EB, Borges Filho R, Martins C, Salene V, Batlouni M, Sousa E. Validade do tratamento etiológico da fase crônica da Doença de Chagas com benznidazol. *Arq Bras Cardiol*, 65 (supl.1):71, 1995.
27. Fragata FoAA, Luquetti AO, Prata A, Andrade ALSS, Rassi A, Gontijo ED, Umezawa E, Ferreira HO, Silveira JF, Cancado JR, Coura JR, Fernandes O, Andrade SG, Macedo V, Amato Neto V, Oliveira Jr.W & Brener Z. *Tratamiento etiológico da doença de Chagas*. Ed. Fundação Nacional de Saúde, Brasília, 2a.edição. Manual, 32 p, 1997.
28. Frasch ACC, Affranchino JL, Ibanez CF, Reyes MB, Macina RA, Luquetti AO, Rassi A, Aslund L, Pettersson U. Analysis of cloned *Trypanosoma cruzi* proteins that are antigenic during the acute and chronic phase of Chagas' disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 83(Suppl.1):345-346, 1988.
29. Freilij H, Atchek J. Respuesta terapéutica al nifurtimox en pacientes de edad pediátrica con enfermedad de Chagas. crónica de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. *Rev Patol Trop 27 (Supl):*17-19, 1998.
30. Gallerano R, Sosa R, Meirovich C, Montrull I. Efecto antiparasitario del allopurinol en la enfermedad de Chagas crónica. *Medicina (Buenos Aires)* 45:697, 1985.
31. Gallerano RH, Marr JJ, Sosa RR. Therapeutic efficacy of allopurinol in patients with chronic Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*, 43: 159-166, 1990.
32. Galvão LMC, Nunes RMB, Cancado JR, Brener Z, Krettli AU. Lytic Antibody Titre as a Means of Assessing Cure after Treatment of Chagas Disease: a 10 Years follow-up Study. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 87:220-223, 1993.
33. Gazzinelli RT, Galvao LM, Krautz G, Lima PC, Cançado JR, Scharfstein J, Krettli AU. Use of *Trypanosoma cruzi* purified glycoprotein (GP57/51) or trypomasrigote-shed antigens to asses cure for human Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*, 49:625-635, 1993.
34. Gianella A, Holzman A, Iioshi N., Barja Z y Peredo C. Eficacia del alopurinol en la enfermedad de Chagas crónica. Resultados del estudio realizado en Santa Cruz, Bolivia. *Bol Cientif Cenotrop*, 16:25-30, 1997.
35. Gianella, A. Tratamiento de la enfermedad de Chagas. La experiencia de CENETROP. *Rev Patol Trop 27(Supl):*25-27, 1998.
36. Higuchi ML, De Brito T, Reis MM, Barbosa A, Belloti G, Pereira-Barreto AC, Pileggi F. Correlation between *Trypanosoma cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol*, 2:101-106, 1993
37. Higuchi ML. Invited review. Chronic chagasic cardiopathy: the product of a turbulent host-parasite relationship. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 39: 53-60, 1997.
38. Ianni BM, Arteaga E, Mady C, Barretto ACP, Luz PL, Pileggi F. Uso do benznidazol em chagásicos na forma indeterminada: resultados a longo prazo. *Arq Bras Cardiol*, 61 (supl.II):130, 1993.
39. Jazin EE, Luquetti AO, Rassi A. & Frasch ACC. Shift of Excretory-Secretory Immunogens of *Trypanosoma cruzi* during Human Chagas' Disease. *Infect Immunity*, 59:2189-2191, 1991.
40. Jones EM, Colley DG, Tostes S, Lopes ER, Vnencak-Jones CL, Mc Curley TL. Amplification of a *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg*, 48:348-357, 1993.
41. Kaplan D, Brandaris S, Degrave W, Desouza L. Luquetti AO, Lopes Bergami P, Arteman P, Levin M. A new recombinant reactive reagent for Chagas disease ELISA diagnosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 90(Suppl.1): 178, 1995.
42. Krautz GM, Galvão LMC, Travassos LR, Krettli AU. Use of Shed Antigens from *Trypanosoma cruzi* Trypomastigotes to Asses Cure in Human Chagas Disease after Specific Treatment. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 87(Suppl.II):173, 1992.
43. Krettli AU, Brener Z. Resistance against *Trypanosoma cruzi* Associated to Anti-Living Trypomastigote Antibodies. *J Immunol*, 128:2009-2112, 1982.
44. Lazzari JO, Freilij H. Tratamiento de la enfermedad de chagas cronica en Argentina. *Rev Patol Trop 27(Supl):*11-16, 1998.
45. Leguizamon MS, Russomando G, Luquetti AO, Rassi A, Almiron M, Gonzalez-Cappa SM, Frasch ACC & Campetella O. Long-lasting antibodies detected by a trans-Sialidase inhibition assay of sera from parasite-free, serologically cured chagasic patients. *J Inf Dis*, 175:1272-1275, 1997.
46. Lima Pereira FE, Filardi LS, Brener Z. Influence of specific treatment on the histopathological lesions in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *Reunião Anual de Pesquisa Básica em Doença de Chagas. Programa e Resumos de Comunicacões*, 4.7. 214. 1983.
47. Lugones H. Actualización terapéutica. Tratamiento de la Enfermedad de Chagas Agudo en niños. *Pediatría*, 2:103-105, 1978.
48. Luquetti AO & Castro AM. Capitulo 6. Diagnóstico sorológico da doença de Chagas. Pag.99-113. In: *Clínica e Terapéutica da doença de Chagas*. Uma abordagem prática para o clinico geral. Ed.J.C.P.Dias & J.R.Coura. Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, 1997.
49. Luquetti AO. New advances in diagnosis: recombinant antigens and synthetic peptides. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 88(Supl.): 61-62, 1993.
50. Luquetti AO, Rassi A. Tratamiento específico de la enfermedad de chagas en la fase cronica: criterios de cura convencionales: xenodiagnostico, hemocultivo, serologia, *Rev Patol Trop*, 27(Supl):37-50, 1998.
51. Luz ZMP, Coutinho MC, Cançado JR, Krettli AU. Hemocultura: técnica sensível na detecção do *Trypanosoma cruzi* em pacientes chagásicos na fase crônica da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop*, 27:143-148, 1994.
52. Mendes RP, Hoshino-Shimizu S, Silva AMM, Mota I, Heredia RAG, Luquetti AO & Leser PG. Serological diagnosis of Chagas' disease: a potential confirmatory assay using preserved protein antigens of *Trypanosoma cruzi*. *J Clin Microbiol*, 35:1829-1834, 1997.
53. Moncayo A & Luquetti AO. Multicentre double blind study for evaluation of *Trypanosoma cruzi* defined antigens as diagnostic reagents. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 85:489-495, 1990.
54. Moncayo A. World Health Statistics Quartely, WHO, 51:316, 1997.
55. Moya PR, Paolasso RD, Blanco S, Lapasset M, Sanmartino C, Baso B, Moretti E, Cura D. Tratamiento de la Enfermedad de Chagas con Nifurtimox durante los primeros meses de vida. *Medicina (Buenos Aires)* 45:553-558, 1985.