

# TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Edgardo Schapachnik, Juan Carlos Villar, Héctor Freilij, Jaime Altcheh, José A. Pérez-Molina, Oscar Daniel Mordini

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas es una patología parasitaria cuyo agente causal, el *Trypanosoma cruzi* (T. cruzi), es transmitido vectorialmente por un insecto hematófago de amplia difusión rural en América Latina, cuyo nombre vulgar en nuestro país es “vinchuca”. Es una endemia de alta prevalencia y en la Argentina se estima que pueden padecerla aproximadamente 1.800.000 a 2.300.000 personas, aunque se carece de datos fehacientes que permitan conocer su real impacto epidemiológico.

El perfil epidemiológico ha cambiado en los últimos años, a partir del control de la transmisión vectorial que se ha alcanzado en el área rural de algunos países y a los fenómenos migratorios de un gran número de individuos infectados que se han trasladado a las grandes ciudades. Esto hace que esta parasitosis sea también una enfermedad urbana, con el agregado de nuevos casos autóctonos por vía transplacentaria, transfusional o por trasplante de órganos. A esto debe agregarse que dicha migración es también hacia países de América del Norte, Europa y Asia, en los que la enfermedad era hasta entonces desconocida y donde se han presentado casos transmitidos verticalmente y por vía transfusional o de trasplantes de órganos provenientes de donadores parasitados (1,2).

Desde hace muchos años se dispone de fármacos eficaces con acción parasiticida; sin embargo, su evaluación clínica ha sido dificultosa y aún subsisten inmensas dudas sobre el momento de su indicación y su potencialidad preventiva de las formas graves de esta enfermedad. Respecto al tratamiento parasiticida está fehacientemente comprobado su acción beneficiosa en la infección aguda (vectorial y congénita) en la que se logra la negativización serológica y parasitológica. Los trabajos de los últimos años muestran buenos resultados durante la que hasta recientemente era denominada etapa indeterminada (ver más adelante) en niños y adolescentes y se sugirió alguna mejoría en pacientes adultos, como también comentaremos más adelante, al punto que en un encuentro de expertos convocado por la OMS en 1.998 surgió la recomendación de su empleo en todo paciente infectado, aunque esta recomendación no se aplica universalmente en la práctica clínica (3) y surgirían dudas de últimos metaanálisis publicados. Para comprender lo complejo de la evaluación de estos fármacos conviene repasar las formas clínicas y estadios de la enfermedad.

## Estadios evolutivos y métodos de diagnóstico.

Se reconocen 2 estadios en la evolución de esta infección, independiente de la vía de adquisición (4):

**Agudo:** presenta alta parasitemia, pero sólo un pequeño porcentaje tiene manifestaciones clínicas.

**Crónico:** que incluye a la que era denominada “fase indeterminada”; alrededor del 20% de estos pacientes desarrollan entre los 10 a 30 años posteriores al ingreso del parásito, lesiones manifiestas en el corazón, tubo digestivo o el sistema nervioso periférico aunque hoy se admite que el compromiso de aquéllos órganos es muy precoz en todos los pacientes y puede evidenciarse mediante estudios de mayor complejidad.

Esta clasificación sencilla y simplificada fue adoptada por Consenso Internacional sobre la Etapa Indeterminada de la Enfermedad de Chagas, publicado el 20 de marzo de 2010 (4).

Durante 80 años, precisamente desde la década de 1930 se hallaba vigente la antigua clasificación que incorporaba el que era denominado **período indeterminado o fase indeterminada**. Se entendía por ello a la infección crónica por el *T. cruzi* **sin** presencia evidente de enfermedad clínica (cardiológica, neurológica ni de megavisceras) definida exclusivamente por estudios radiológicos y ECG.

Así durante años por diferentes razones, la interpretación médica estableció una suerte de "sinonimia" entre *Etapa Indeterminada y Portador Sano*, por lo que las Normas de Atención del paciente con Enfermedad de Chagas aún vigentes aconsejan.....”La actitud médica frente al paciente infectado es el control con clínica, radiografía de tórax y aparato digestivo y ECG en forma anual. En tanto los estudios resulten sin patología demostrable se mantiene a la "persona", (no al “paciente”), en el *Grupo Indeterminado*.

Sin embargo, el no hallazgo de evidencias de evolución clínica *no* significa que tal patología *no* exista. En medicina cardiovascular, las dos últimas décadas nos adiestraron en identificar variables tempranas que adecuadamente valoradas nos permiten modificar la historia natural de las patologías.

Hoy conocemos que la muerte súbita, evento principal en la mortalidad del paciente afectado por la parasitosis, acontece en un número significativo de sujetos en los que *no* se detectaron previamente signos o síntomas relevantes durante el acompañamiento clínico.

Conocemos que existen alteraciones de la repolarización anticipatorias de asincronía brusca y global. Estos trastornos (como la dispersión del QT), están presentes en un 20 a 30% de sujetos infectados sin otras manifestaciones (5-10).

En niños parasitados conocemos que al inicio de la misma se encuentra presencia de anticuerpos contra receptores a neurotransmisores de tipo muscarínico de claro efecto simil-acetilcolina (10).

También las manifestaciones disautónomas de origen principalmente vagal, que están expuestas en la literatura médica internacional, son uno de los signos más precoces de la enfermedad. Ellos resultan cuantificables en intensidad, de modo tal que la evolutividad puede ser constatable. Esto vale tanto en su expresión espontánea como mediando tratamiento parasitario o con fármacos que actúen sobre los condicionantes fisiopatológicos de la disautonomía.

La evaluación de la dispersión del QT y la variabilidad de la frecuencia cardíaca deben transformarse en una rutina médica, especialmente porque está constatada su asociación con la muerte súbita de los pacientes infectados por *T. cruzi* (5-10).

Una advertencia rápida y eficaz sobre la existencia de disautonomía lo da la presencia de anticuerpos antimuscarínicos, que están presentes en un 30% de los infectados y aparecen muy rápidamente luego de instalada la parasitosis. Crecen con la edad pero es posible detectarlos en infectados menores de un año de edad.

El 50% de los pacientes que presentan anticuerpos contra receptores M2 tienen valores anormales, mayores a 65 msec en la dispersión del QT, y de menos de 100 msec en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. En los sujetos con manifestaciones de disautonomía como las recién mencionadas, el 95% de ellos presentan anticuerpos antimuscarínicos.

Estos anticuerpos estimulan inicialmente y a continuación destruyen o bloquean a los receptores específicos de la acetilcolina, la cual en esas condiciones puede facilitar la acción opuesta, o adrenalinica. Ello sucede tanto por falta de compensación, como por interacción con los receptores nicotínicos de las células que contienen noradrenalina. Esto genera fenómenos paradójales en la motilidad de los vasos coronarios grandes o pequeños con consecuencias isquémicas cuyo impacto en la evolución debe ser celosamente acompañada.

En una publicación reciente del grupo de Simões y cols. se demuestra que los pacientes chagásicos portadores de disfunción endotelial desarrollarán caídas significativas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo al cabo de 5 años de seguimiento. La disfunción endotelial, podría ser entonces un marcador precoz y un factor de riesgo de muerte súbita (11).

En esta etapa, las alteraciones de función diastólica preceden a la disfunción sistólica. El doppler tisular nos permite estudiar la disfunción diastólica mediante el registro de la velocidad de estiramiento miocárdico (12).

Las alteraciones ya sean eléctricas mínimas o de irrigación cardíaca son precoces y anticipatorias de daños crecientes que adquieren jerarquía relevante si se las utiliza como variables para el seguimiento evolutivo cuantitativo (13-15).

El Grupo de Trabajo de Sistemas Complejos de la Universidad Nacional de La Plata (Argentina) ha publicado recientemente evidencia relacionada con patología en los estadios tempranos de la enfermedad de Chagas tales como los índices no lineales de variabilidad de la frecuencia cardíaca (EDIM y FNNF10 -False Nearest Neighbor Fraction at dimension 10-) y potenciales tardíos (16).

Surge así el concepto que la simple presencia de serología reactiva debe ser considerada como factor de riesgo de desarrollo de miocardiopatía y de muerte súbita, y por lo tanto debemos prevenirlo configurando protocolos que tiendan a evitar el remodelado, mejoren la disfunción endotelial y homogenicen los períodos refractarios.

El nudo gordiano no lo configura la semántica de la clasificación, sino la necesidad de producir un cambio de paradigma adecuándola a la sensibilidad de los test que apliquemos en nuestro pacientes.

El cambio de paradigma requiere aceptar que *la cardiopatía chagásica comienza a instalarse muy lentamente desde los estadios precoces.*

Por lo tanto, todo paciente con serología reactiva para enfermedad de Chagas debe ser incorporado en un plan de prevención secundaria de modo que las acciones en salud no sólo se limiten a desinsectar viviendas o erradicar viviendas ranchos.

## Diagnóstico de laboratorio

### a) Pruebas parasitológicas.

Directas: Microhematocrito (MH), Strout, gota fresca: permiten una rápida visualización del agente en pacientes con alta parasitemia, pero son poco sensibles (17). **Son útiles para el estadio agudo.**

Indirectas: Xenodiagnóstico (Xd), hemocultivo (Hc). Tienen mayor sensibilidad que los anteriores. En la etapa crónica la sensibilidad es muy variable, oscilando entre 10 al 90%.

### b) Pruebas serológicas.

Las técnicas más empleadas son: hemaglutinación indirecta, inmunofluorescencia indirecta, ELISA; se las denomina genéricamente como serología convencional. Estas pruebas **son útiles para el diagnóstico del estadio crónico (y el que era llamado indeterminado)** y para evaluar la respuesta terapéutica.

### c) Nuevas técnicas.

Reacción de la polimerasa en cadena (PCR), anticuerpos líticos, citometría de flujo (18).

## Tratamiento parasiticida.

El uso de drogas parasiticidas apunta a erradicar el T. cruzi en todas sus formas y como consecuencia evitar el desarrollo tardío de lesiones orgánicas. Desde la década del '30 se ensayaron cerca de 100 drogas, pero sólo el benznidazol (2-Nitroimidazol) y el nifurtimox (5-Nitrofurano) son empleadas en el ser humano. Ambas drogas actúan sobre el genoma del T. cruzi, inhiben la síntesis del ADN, del ARN y de las proteínas. En los últimos años se han utilizado otras como el allopurinol y algunos antimicóticos en la fase crónica con resultados negativos y algunos otros antimicóticos que inhiben la síntesis de esteroides, como el **posaconazol**, que en estudios experimentales ha demostrado poderoso efecto parasiticida. Las dosis y los tiempos de uso empleadas son diferentes según los autores y los veremos en detalle al analizar los estudios. Los efectos secundarios a su administración en los niños son inapetencia, dificultades en el dormir, inquietud, leucopenia, plaquetopenia, reacciones alérgicas en piel, pero es excepcional que por estas causas deba suspenderse su administración. Cuando estas drogas son utilizadas en adultos, en oportunidades las reacciones adversas en piel suelen ser más severas e incluso graves.

## ***Criterios de curación.***

Debido a la peculiar modalidad evolutiva de la enfermedad de Chagas no es posible contar con parámetros clínicos simples para evaluar la eficacia terapéutica ya que:

- a) En el Chagas agudo los signos y síntomas desaparecen espontáneamente. Los primeros ensayos terapéuticos tomaron los parámetros clínicos y la curva térmica como marcadores de curación (este criterio llevó a considerar erróneamente la utilidad de algunas drogas).
- b) La mayor parte de los infectados cursan la infección en forma asintomática y sin signos clínicos manifiestos ya sea en la fase aguda como en la crónica.
- c) En la fase crónica la lentitud en desarrollar patologías manifiestas exige estudios de muy largo alcance que no habían sido encarados aunque están actualmente en desarrollo.
- d) Esta patología se concentra en segmentos de bajos recursos socioeconómicos, con frecuencia con poco acceso al “mercado” y al “consumo” y escasa participación del sistema de salud pública.

La evaluación del tratamiento de esta enfermedad, entonces, implica considerar en una mirada amplia, aspectos clínicos y parasitológicos que colaborarían en interpretar la curación.

## **Criterios clínicos.**

**a) Etapa aguda:** en los pacientes de cualquier edad con manifestaciones clínicas atribuibles a una infección aguda o reactivación, la respuesta suele ser exitosa; se observa la mejoría o desaparición de las mismas en un corto plazo.

**b) Etapa crónica:** la evaluación del efecto terapéutico sobre parámetros clínicos en niños y adultos en la etapa crónica sin manifestaciones visibles de enfermedad (la mal llamada “fase indeterminada”) es difícil, pues aquéllos suelen tardar muchos años en instalarse.

El efecto esperable sería la disminución del progreso de las manifestaciones cardiológicas o la no aparición de las mismas en el seguimiento alejado.

## **Criterios parasitológicos.**

La eliminación de los parásitos se evalúa indirectamente mediante pruebas serológicas y en forma directa mediante pruebas parasitológicas.

**a) Pruebas serológicas.** Paradójicamente la verdadera curación parasitológica está dada por la serología negativa persistente luego de finalizado el tratamiento; este criterio nos afirma que el paciente no tiene parásitos ni restos antigénicos que estimulen el sistema inmune (19,20). Excepcionalmente se ha visto que un individuo infectado negativice espontáneamente la serología convencional. En las infecciones agudas se ha observado la negativización serológica durante el tratamiento o a los pocos meses de finalizado (21,22). En cambio en la etapa crónica la negativización tarda varios años, o no llega a observarse luego de períodos prolongados de seguimiento. El descenso del título de anticuerpos en muestras posteriores a la finalización del tratamiento habla de eficiencia de la droga, pero no de curación (23).

**b) Pruebas parasitológicas.** En la infección aguda, la parasitemia detectable por métodos directos en el momento del diagnóstico se suele negativizar a los 15 días del tratamiento (22). En cambio, en los pacientes no tratados, la parasitemia detectada por microhematocrito se negativiza varios meses después. En el estadio crónico, los pacientes con Xd, HC o PCR positivos previo al inicio de la medicación también suelen negativizar dichas pruebas durante el tratamiento o al finalizar el mismo (21). Este hecho sólo demuestra que los parásitos son sensibles a la medicación; pero para afirmar **la curación**, a la negativización parasitológica debe acompañarse la negativización serológica y desde un punto de vista estricto, la no aparición tardía de manifestaciones clínicas de compromiso ya sea cardíaco, digestivo y/o neurológico.

c) **Anticuerpos líticos (CoML) o sucedáneos (24).** El empleo de estos anticuerpos es un intento para incorporar un nuevo criterio inmunológico puesto que se suelen negativizar antes que la serología convencional, siendo aún su significado incierto.

## **CRITERIOS DE TRATAMIENTO EN PEDIATRÍA.**

Existe una enorme experiencia clínica observacional sobre la capacidad del tratamiento parasiticida para curar la infección congénita y aguda, que fundamenta su indicación sistemática ante el diagnóstico. En pediatría debe tratarse a todo niño que presente pruebas serológicas y/o parasitológicas positivas. Dada la gran eficacia, alta tasa de curación serológica-parasitológica (estudios parasitológicos negativos y serología convencional negativa) y efectos colaterales menores, no se han encarado ECR, controlados contra placebo y a la altura del conocimiento actual no parece ético realizarlos. Los pacientes con infección reciente tienen muy buena respuesta a la medicación, rápidamente evidenciable (22). La curación parasitológica de los niños en período crónico precoz también es muy buena, pero algunos necesitan muchos años de seguimiento para su demostración (21). Volveremos sobre este comportamiento al abordar el tratamiento parasiticida de la fase crónica.

### ***Chagas congénito***

**La respuesta a la medicación es excelente; el éxito es cercano al 100% de los niños tratados en el primer año de vida (25,26). La extraordinaria eficacia del tratamiento en esta fase resalta la importancia de la detección temprana de estos niños, para lo cual es necesario estudiar a todos los neonatos nacidos de madre reactiva.**

#### **Beneficios.**

Zaidenberg trató con benznidazol durante 30 días a 12 niños recién nacidos, en 11 de los cuales el microhematocrito fue positivo; uno de ellos que no respondió durante la primera semana, tuvo excelente respuesta con nifurtimox. En todos, la parasitemia se negativizó a los 15 días de iniciado el tratamiento y la serología convencional entre los 4 y 8 meses de edad, (excepto el niño que fue tratado en 2 oportunidades) (21).

Cuarenta y tres niños tratados tempranamente con nifurtimox antes de los 16 meses de edad negativizaron tanto los estudios parasitológicos como las pruebas serológicas (27).

Streiger trató 9 niños con infección congénita con benznidazol durante 1 mes o nifurtimox durante 2 meses. Los 7 niños a los que se pudo estudiar al finalizar el tratamiento, negativizaron la serología convencional y la parasitemia (28). Estos y otros trabajos con resultados similares nos muestran la eficacia del tratamiento iniciado precozmente (29).

### **La experiencia en el Laboratorio de Parasitología y Enfermedad de Chagas del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires.**

Los niños fueron tratados con nifurtimox, y a partir de abril de 2.000, con benznidazol. La parasitemia fue evaluada con microhematocrito y la serología convencional con ELISA, hemaglutinación indirecta y eventualmente con aglutinación directa. Fueron tratados 223 niños con las siguientes características: vía de adquisición: congénita 62%, desconocida 22%, vectorial 13%, transfusional 3%. La edad promedio fue 41 meses, mediana 15 meses (3 días - 204 meses). Fueron asistidos 5 recién nacidos que adquirieron el T. cruzi y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en forma asociada.

El criterio de curación utilizado fue la serología convencional negativa, con lo cual se observó:

- Pacientes de menos de un mes de edad: se logró la curación en el 100%.

- Pacientes hasta 3 años de edad seguidos durante 3 años, utilizando el mismo criterio de evaluación, se observó una tasa de curación de 97%.
- Pacientes mayores de 3 años de edad seguidos durante 6 años se curó el 81,3%. La extraordinaria eficacia del tratamiento en esta fase resalta la importancia de la detección temprana de estos niños, para lo cual es necesario estudiar a todos los neonatos nacidos de madre reactiva (25, 26).

### ***Esquema terapéutico***

En los niños de bajo peso debe iniciarse el tratamiento con benznidazol en dosis de 2 ó 3 mg/kg/día, y si a los siete días no se observan alteraciones en el hepatograma y el hemograma se continúa con 5-7 mg/kg/día. Pueden aparecer leucopenia y plaquetopenia en niños de bajo peso en los que se inició el tratamiento a las dosis habituales, pero remiten rápidamente al suspender la medicación; en la experiencia de los autores, no se detectaron alteraciones bioquímicas hepáticas.

En los niños de más de 3.500 grs puede iniciarse la medicación a 5-7 mg/kg/día y realizar un hemograma y un hepatograma a los 10 días. La duración del tratamiento es entre 30 a 60 días.

El nifurtimox, cuya producción se había discontinuado, se está produciendo nuevamente en Centroamérica, por lo cual se recuerdan sus dosis: 10 a 15 mg/kg/día durante 60 días, que serán alcanzadas progresivamente recomendándose el inicio de la prescripción a dosis bajas, realizando controles hematológicos periódicos, especialmente en recién nacidos de bajo peso. En nuestro país, se cuenta nuevamente con este medicamento.

Si el niño tiene parasitemia detectable previa al inicio del tratamiento, se debe realizar la prueba de microhematocrito a los 15 días del inicio de la medicación. Cuando el tratamiento es eficaz el microhematocrito se torna negativo. Es inusual que persista la parasitemia, y sus causas son: dosis incorrecta, dificultad en la toma de la medicación o cepa resistente.

Finalizado el tratamiento debe realizarse una serología cada 3 a 6 meses durante el primer año y luego anualmente. Un paciente se define como curado parasitológica y serológicamente cuando 2 ó más muestras sucesivas persisten negativas para la serología convencional; a partir de este hecho no es necesario continuar con el estudio serológico.

Se realizará control clínico y cardiológico (ECG y eventualmente un ecocardiograma) al efectuarse el diagnóstico y luego un control anual.

### ***Chagas agudo***

**El control clínico, parasitológico y serológico es similar al enunciado para el Chagas congénito. Las tasas de curación van del 80 al 90% de los pacientes tratados.**

Definimos como Chagas agudo al cuadro que se produce durante los primeros 60 a 90 días de ingreso del protozoo al organismo, independiente de la fuente de la infección; lo más frecuente es la vía vectorial, pero también se produce por una transfusión sanguínea o a través de un órgano transplantado o por vía oral como se ha visto en recientes brotes epidémicos en Venezuela y Brasil (30).

**Vectorial.** Afortunadamente en los países donde se implementó la lucha contra el vector ha disminuido la incidencia de nuevos casos (31). Sólo se detectan los niños que presentan síntomas al inicio de la infección. En general representan entre el 5 y 10% del total de infectados de la fase aguda. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, hepatoesplenomegalia, chagoma de inoculación y edema.

**Transfusional.** La hemos observado en niños que padecían leucemia, aplasia medular, inmunodeficiencia congénita, eritroblastosis fetal. En estos pacientes las manifestaciones clínicas

suelen ser graves. El diagnóstico debe realizarse en la búsqueda del parásito en sangre por métodos directos. En este estadio, algunos pacientes tienen la serología convencional negativa (23).

## **Beneficios y riesgos**

Los primeros ensayos involucraron 657 pacientes de Argentina, 14 de Brasil y 16 de El Salvador. Uno de estos ensayos, fue abierto y controlado. Un pequeño número recibió placebo. Se efectuó un seguimiento parasitológico y serológico ciego para valorar la respuesta terapéutica. Las dosis utilizadas variaron en relación a la edad. En niños hasta 10 años, se utilizaron 15-20 mg/kg/día de nifurtimox, de 11 a 16 años, 12,5-15 mg/kg/día, y en mayores de 17 años, 8-10 mg/kg/día. La duración del tratamiento fue de 90 a 120 días por vía oral en 3 dosis. Completaron el tratamiento 439 pacientes. Se presentaron efectos adversos de la medicación en el 39% de los niños, en 53,8% de los adolescentes y en 69% de los adultos. Sin embargo, los mismos fueron leves y en sólo el 6,3% de los niños y en el 7% de los adultos llevaron a la suspensión del tratamiento. Los signos clínicos de infección remitieron más rápidamente en los sujetos tratados en relación al grupo placebo. En el seguimiento serológico, a 18 meses postratamiento, de 232 enfermos tratados se observó negativización de 3 técnicas en 181 (81%); en 20 (8,6%) se negativizó durante el tratamiento, en 10 (4,3%) la serología persistió reactiva y en 14 (6,1%) se observó serología reactiva luego del 9<sup>no</sup> mes de seguimiento, correspondiendo esta última observación a reinfecciones. En los 30 casos que recibieron placebo el 95,5% presentó serología reactiva en los estudios de seguimiento.

A partir de 1.971 se iniciaron los estudios sobre los resultados con benznidazol, cuya eficacia fue similar al nifurtimox en pacientes tratados durante la fase aguda.

En una revisión sobre 136 casos agudos tratados con benznidazol y 30 controles no tratados se presentaron los datos de 86 pacientes, con un seguimiento de hasta 24 meses postratamiento. Las dosis utilizadas fueron de 5-10 mg/kg/día. La duración del tratamiento fue de 30 días por vía oral en 2 dosis. Se presentaron efectos adversos leves en 18% de los pacientes: 2 pacientes presentaron artalgias y 23 desarrollaron exantema morbiliforme. Los signos clínicos de infección remitieron más rápidamente en los sujetos tratados en relación al grupo no tratado. En el seguimiento serológico, a 24 meses postratamiento, se observó parasitemia negativa valorada por xenodiagnóstico y 2 técnicas serológicas negativas (fijación de complemento e inmunofluorescencia) en 75/86 (87.2%) de los casos. En los 30 casos no tratados no se observó variación significativa de la parasitemia. No se presentan datos serológicos de estos pacientes (32). En el Laboratorio de Parasitología y Enfermedad de Chagas del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires, en este grupo de pacientes con Chagas agudo vectorial, se demostró la curación en el 80,3% de los tratados (33).

El tratamiento consiste en suministrar benznidazol en dosis de 5 a 8 mg/kg/día durante 30 días o nifurtimox a 10-12 mg/kg/día durante 60 días; si es un niño portador de inmunodeficiencia, se debe prolongar este período. El control clínico, parasitológico y serológico es similar al enunciado para el Chagas congénito.

## ***Chagas en fase crónica sin patología demostrada***

Existe menor experiencia y seguridad en la indicación que en los cuadros congénitos o agudos, pero la tendencia de los ensayos clínicos es favorable, aunque no concluyente ya que se carecen de estudios clínicos de seguimiento prolongado. En este estadio los niños son asintomáticos, presentan dos pruebas serológicas reactivas, y habitualmente la parasitemia es muy baja, no detectable con métodos parasitológicos directos.

La negativización de la serología convencional, que es el criterio más confiable de eliminación del parásito, tarda más en producirse cuanto mayor es el tiempo de infección del niño.

Hay pacientes que la negativizan más allá de los 4 años de finalizado el tratamiento y se han propuesto otros criterios cuya validez aún puede discutirse. Se ignora el significado clínico de estos hallazgos en el seguimiento alejado, aunque la negativización de la serología convencional

**podría efectivamente ser un indicador de curación absoluta (en términos exclusivamente parasitológicos y a demostrarse si se conciben con parámetros de evolución clínica).**

## **Beneficios.**

Ferreira estudió 100 pacientes, en su mayoría niños y adolescentes (34). Todos presentaban 3 pruebas serológicas reactivas y xenodiagnósticos positivos, los trató con nifurtimox en dosis de 10-15 mg/kg/día o benznidazol, 5-8 mg/kg/día. A los dos años el 8% tenía serología convencional negativa; este grupo fue seguido entre 6 y 18 años y ninguno presentó alteraciones del ECG, colon o esófago.

Bustos estudió 67 niños y adolescentes: 52 recibieron nifurtimox durante 120 días, y 15 placebo. A los tres meses ningún paciente tratado negativizó la serología convencional, pero sí se observó un descenso de los títulos de anticuerpos (35). En el grupo placebo no hubo modificaciones de los títulos serológicos.

Del Barco estudió 80 niños entre 18 meses y 14 años de edad. Todos tenían serología convencional positiva y el xenodiagnóstico era positivo en el 63% de los 38 niños evaluados. Fueron tratados con benznidazol y nifurtimox; en todos se negativizó el xenodiagnóstico (20). En 35 niños (mediana de 9 años de edad) con un seguimiento prolongado se observó que el 63% negativizó la serología convencional.

En estos trabajos se destaca la importancia del tiempo de seguimiento para poder definir curación serológica. El mayor porcentaje de “curados” se observó en el trabajo que mantuvo el seguimiento por mayor tiempo.

Más adelante, cuando abordemos las evidencias disponibles en el tratamiento de la anteriormente llamada fase indeterminada y crónica, haremos referencia a dos ensayos clínicos randomizados realizados en niños (23, 36).

Estos dos trabajos patrocinados por la OMS incorporan otro criterio de “curación” que no es la serología convencional: se definen como curados los pacientes que negativizan los anticuerpos contra antígenos definidos del tripomastigote (F/29, CL-ELISA). De esta manera, se consideraron que el 58 y el 62% de los pacientes estaban curados a pesar de mantener la serología convencional positiva.

En síntesis, el tratamiento en esta fase se realiza con benznidazol, en dosis de 5 a 7,5 mg/kg/día durante 30 a 60 días y se efectúa un control hematológico a los 10 días de concluido el tratamiento.

Al finalizar el mismo también se evaluará la serología cada 4 a 6 meses durante el primer año y luego en forma anual. La negativización de la serología convencional, que es el criterio de curación más fácilmente aplicable en forma universal y que es el único tenido en cuenta, tarda más en producirse cuanto mayor es el tiempo de infección del niño. Algunos pacientes la negativizan más allá de los 4 años de finalizado el tratamiento.

## **Comentarios y conclusiones.**

- El tratamiento de niños y adolescentes es muy eficaz en términos serológicos y por ende parasitológicos.
- Se puede tratar a estos pacientes contando con serología convencional y una técnica parasitológica directa, como el microhematocrito.
- El criterio de curación sugerido es la negativización de la serología convencional.
- Ésta puede tardar meses o años en negativizarse.
- Las otras técnicas parasitológicas y serológicas están en estudio y no son para uso masivo.

## TRATAMIENTO PARASITICIDA DE LA FASE CRÓNICA

No hay evidencia fundada en ECR de que el tratamiento parasiticida disminuya la aparición de desenlaces clínicos (insuficiencia cardíaca, megavisceras) o mortalidad en la fase crónica de la enfermedad de Chagas. Los ECR demuestran reducción significativa de algunos puntos finales relacionados con la carga parasitaria (seroconversión negativa o disminución de la tasa de xenodiagnósticos positivos).

Algunos estudios observacionales con seguimientos mayores a cinco años que han registrado mortalidad y otros desenlaces clínicos muestran una reducción no significativa de estos puntos finales, aunque con un número de eventos registrados aún muy bajo. Estos resultados no sustentan una recomendación de este tratamiento para prevenir la aparición de enfermedad clínica, pero generan expectativa por la realización de ECR en donde se registren desenlaces clínicos.

### *Evidencia en ensayos clínicos*

Se realizó una búsqueda sistemática de ECR que evaluaran la eficacia de alguno de los tratamientos considerados como tripanocidas, comparado con placebo o no tratamiento (37). La búsqueda incluyó bases de datos (EMBASE, MEDLINE y LILACS), referencias de artículos de revisión seleccionados sistemáticamente, archivos de expertos y organizaciones (OMS, compañías farmacéuticas) (38). Se usaron términos compatibles para asegurar la consistencia de las búsquedas en español, portugués e inglés. Los métodos de identificación de estudios se hallan descritos en detalle en otra publicación (39).

Se encontraron 5 ECR, todos publicados en los últimos años del siglo pasado y realizados en países del cono sur (23,36,40-42).

Tan sólo 756 pacientes fueron asignados a tratamiento tripanocida (TT) o placebo (**Tabla 1**). El único desenlace de evolución clínica registrado en estos estudios fue la aparición de nuevas anomalías electrocardiográficas. Se evaluaron niños y adultos tratados con diferentes modalidades de TT (Benznidazol, Nifurtimox, Allopurinol e Itraconazol), lo que imposibilitó los análisis sobre medicamentos particulares, dada la muy escasa cantidad de información.

La calidad de estos ECR (medida en términos de aleatorización y preservación del ciego) fue considerada intermedia o baja (43).

<b>Características de 5 ensayos clínicos aleatorizados que evalúan el tratamiento tripanocida en pacientes con infección crónica por T. cruzi.</b>							
<b>Autor País (año)</b>	<b>Participantes (% ECG normal)</b>	<b>Intervenciones (n) Dosis</b>	<b>Desenlaces*</b>	<b>Aleatorización</b>		<b>Enmascaramiento</b>	
				<b>n</b>	<b>n</b>	<b>INF</b>	<b>DESC</b>
Andrade Brasil (1996) (23)	Niños (90%)	-Benznidazol (64) 7.5mg/k/d-8 sem- Placebo (65)	Estado serológico Cambios en anticuerpos	+	-	+	+

Apt Chile (1998) (40)	Adultos (70%)	-Alopurinol (187) 8.5 mg/k/d-8 sem -Itraconazol (217) 6 mg/k/d-16 sem- Placebo (165)	Estado serológico Xenodiagnóstico o Cambios ECG Efectos secundarios	+	[+/-]	+	-
Coura Brazil (1997) (41)	Adultos (NA)	-Benznidazol (26) 5 mg/Kg/d-4 sem -Nifurtimox (27) 5 mg/K/d-4 sem -Placebo (24)	Xenodiagnóstico o	+	-	+	-
Gianella Bolivia (1997) (42)	Adultos (100%)	-Allopurinol (20) 900 mg/d-8 sem -Placebo (20)	Xenodiagnóstico o	+	-	+	-
Sosa-Estani Argentina (1998) (36)	Niños (95%)	-Benznidazol (55) 5 mg/k/d-8 sem -Placebo (51)	Estado serológico Cambios en anticuerpos	+	-	+	-

\*De acuerdo a los establecido por los autores en cada estudio. INF y DESC se refiere a si estas dos características de los ensayos clínicos fueron informadas y descritas por los autores en sus respectivas publicaciones.

Los resultados del análisis combinado mostraron que el TT se asoció con una tendencia a reducir la aparición de anomalías electrocardiográficas (OR 0.41, IC 95% 0.09 a 1.85); y reducciones significativas en la persistencia de anticuerpos por la técnica de AT ELISA (OR 0.09, IC 95% 0.05 a 0.16) y en la persistencia xenodiagnóstico positivo durante el seguimiento (OR 0.19, IC 95% 0.12 a 0.30). La media de títulos de anticuerpos mostró una reducción post-tratamiento en 0.54 desviaciones estándar (IC 95% 0.31 a 0.84).

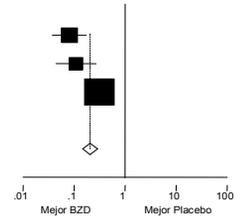
Desde la publicación del metaanálisis, dos nuevos estudios fueron reportados, con benznidazol y allopurinol (44, 45) y recientemente se publicó un nuevo metaanálisis tomado exclusivamente aquellos reportes que usaron benznidazol, sobre el cual nos referiremos más adelante (46). El agregado de la evidencia de los dos primeros trabajos mencionados, modifica las conclusiones sobre los efectos del tratamiento en la aparición de nuevos cambios en el ECG (OR 0.34, IC 95% 0.20-0.56). En las **Tablas 2, 3, 4 y 5**, y las figuras a las derechas se detallan los datos del análisis. No se observan modificaciones en las conclusiones del metaanálisis previo en los restantes puntos finales. La **Tabla 6** muestra los datos de los estudios más recientes.

<b>Incidencia de anomalías ECG (Benznidazol)</b>				
Estudio	BZD n/N	Placebo n/N	Peso %	OR (IC 95%)
Andrade	1 / 59	4 / 58	8	0,28 (0,05 a 1,69)
Sosa-Estani	1 / 40	1 / 41	3.3	1,03 (0,06 a 16,99)
Viotti	15 / 283	45 / 283	88.8	0,33 (0,19 a 0,56)
Agregado	17 / 382	50 / 382	100	0,34 (0,20 a 0,56)

$\chi^2$  de heterogeneidad=0.66, p=0.72 / Efecto agregado Z=4.24; p<0.001

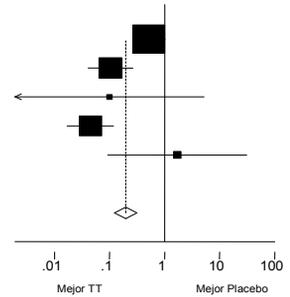
<b>Tabla 3</b>				
<b>Serología positiva (AT ELISA – Benznidazol)</b>				
Estudio	BZD n/N	Placebo n/N	Peso %	OR (IC 95%)
Andrade	21 / 58	51 / 54	19,5	0,08 (0,04 a 0,17)
Sosa-Estani	20 / 44	41 / 44	14,3	0,11 (0,04 a 0,27)
Viotti	130 / 218	177 / 212	66,2	0,31 (0,21 a 0,47)
Agregado	171 / 320	269 / 310	100	0,21 (0,15 a 1,29)

$\chi^2$  de heterogeneidad=11.36, p=0.003 / Efecto agregado Z=8; p<0.001

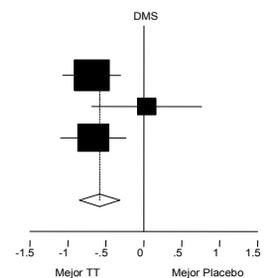


<b>Tabla 4</b>				
<b>Xenodiagnóstico positivo</b>				
Estudio	TT n/N	Placebo n/N	Peso %	OR (IC 95%)
Apt	22 / 336	19 / 165	47,6	0,52 (0,26 a 1,02)
Sosa-Estani	2 / 42	22 / 43	24,9	0,10 (0,04 a 0,27)
Gianella	12 / 13	17 / 17	1,4	0,10 (0,00 a 5,19)
Coura	10 / 53	23 / 24	23,4	0,04 (0,02 a 0,12)
Rassi	17 / 17	10 / 10	2,6	1,70 (0,09 a 31,2)
Agregado	63 / 461	91 / 259	100	0,20 (0,12 a 0,32)

$\chi^2$  de heterogeneidad = 20.7, p<0.001 / Efecto agregado Z=6.79; p<0.001



<b>Tabla 5</b>				
<b>Diferencias en títulos de Acs / IFI</b>				
Estudio	n TT / n Placebo (%)	Media TT (DS)	Media Plac (DS)	DMS (IC 95%)
Andrade	58 / 54 (48,4)	-1409 (1052)	-566 (1400)	-0,68 (-1,07 a -0,30)
Gianella	13 / 17 (13,5)	-19,7 (317,5)	-30,1 (234,7)	0,04 (-0,68 a 0,76)



Sosa-Estani	44 / 44 (38,1)	-1,4 (2,31)	0,17 (2,4)	-0,67 (-1,10 a -0,24)
Agregado	115 / 115 (100)			-0,58 (-0,85 a -0,31)

$\chi^2$  de heterogeneidad = 3,26, p=0.2 / Efecto agregado Z=4.28; p<0.001

**Figura 1: Panorama del tamaño del efecto agregado del tratamiento tripanocida (TT) para los datos extraídos de ensayos clínicos.** Los efectos se presentan como odds ratios (OR) y sus IC 95%, utilizando el método propuesto por Peto, o como diferencias medias estandarizadas (DMS). Una diferencia negativa significa una reducción de los títulos de anticuerpos después del TT. BZD=benznidazol; IFI= inmunofluorescencia indirecta.

Tabla 6							
Características de los 2 ensayos clínicos que evalúan el tratamiento tripanocida agregados al metaanálisis.							
Autor País (año)	Participantes (% ECG normal)	Intervenciones (n) Dosis	Desenlaces*	Aleatorización n		Enmascaramiento	
				INF	DESC	INF	DESC
Rassi Brazil (2007) (45)	Adultos (NA)	-Allopurinol (23) 300 mg cada 8 hs-60 días -Placebo (65)	Xenodiagnóstico	+	+	+	+
Viotti Argentina (2006)(44)	Adultos (50%)	-Benznidazol 5 mg/kg/ día-30 días -Control no tratado	Deterioro en la clase de Kuschnir o muerte cardíaca†	-	-	-	-

\*De acuerdo a lo establecido por los autores en cada estudio. INF y DESC se refiere a si estas dos características de los ensayos clínicos fueron informadas y descritas por los autores en sus respectivas publicaciones.

†Clasificación de Kuschnir: Grupo 0: serología positiva sin evidencias de cardiopatía; Grupo I: serología positiva, ECG anormal, con Rx normal y sin cardiomegalia; Grupo II: serología positiva, ECG anormal, cardiomegalia en la Rx, sin insuficiencia cardíaca; Grupo IV: serología positiva, ECG anormal, Rx con cardiomegalia y signos de insuficiencia cardíaca.

## Principales hallazgos en los ECR disponibles

El primer ECR doble ciego incluyó 130 escolares entre 7 y 12 años con serología reactiva para Chagas de un área endémica de Brasil, que fueron detectados al realizarse un screening serológico a 1.990 niños de un total de 2.434 que fueron censados (23). Se definió que debían tener reactividad para los tres tests serológicos practicados (test de hemoaglutinación indirecta, test de inmunofluorescencia indirecta y ELISA). 129 de ellos fueron randomizados a recibir 7,5 mg/kg/día de benznidazol en dos dosis diarias, o placebo, durante 60 días y fueron seguidos entre 1.991 y 1.995.

Al iniciarse el estudio, 6 niños del grupo benznidazol y 7 del grupo placebo presentaban alteraciones del ECG. En el grupo de tratamiento se observaron dos bloqueos completos de rama derecha, 1 hemibloqueo anterior izquierdo, 1 bloqueo AV de segundo grado, 1 ritmo ectópico y un bloqueo AV de primer grado; los 7 ECG anormales del grupo placebo presentaban bloqueo completo de rama derecha.

Se consideró como punto final primario la seroconversión negativa luego de tres años de seguimiento y como punto final secundario, la caída de los títulos de anticuerpos detectados serológicamente. Explícitamente, no se utilizaron como puntos finales métodos de evaluación parasitológica por considerárselos de baja sensibilidad en esta etapa de la afección. Se prestó atención a evitar la posibilidad de reinfecciones mediante rocíados con insecticidas en las viviendas de los pacientes durante el período de la investigación.

A los efectos de la evaluación del punto final primario se utilizó el criterio de intención de tratar, incluyéndose a todos los niños que por lo menos hubiesen recibido una semana de tratamiento.

Diecisiete niños (13% de la muestra inicial) no completaron el período de seguimiento: 6 del grupo benznidazol (9,37%) y 11 del grupo placebo (16,66%).

El 5% de los participantes -sin diferencias entre ambos grupos- presentó efectos colaterales y sólo 1 paciente del grupo benznidazol debió ser retirado del estudio por ese motivo (aparición de rash maculopapular). Un paciente del grupo benznidazol y cuatro del grupo placebo desarrollaron bloqueo completo de rama derecha. La reacción de ELISA de todos los pacientes, utilizando glicoconjugados de tripomastigotes purificados, fue positiva al inicio del ensayo; al finalizar el estudio 37 pacientes de los 64 del grupo benznidazol y sólo 3 del grupo placebo integrado por 65 pacientes, negativizaron la serología evaluada con este test. La reducción de riesgo relativo de persistir con serología positiva fue de 55,8% (IC 95% 41 a 67%), altamente significativa. Los tests serológicos convencionales mostraron una reducción en los títulos obtenidos en el grupo benznidazol al finalizar el período de estudio.

Así, la media del título por inmunofluorescencia indirecta fue de 2.560 para el grupo placebo y de 320 para el grupo benznidazol. Estas cifras tuvieron significación estadística.

Un segundo ensayo de diseño similar fue publicado en 1.998 (36). En este estudio 55 niños de 6 a 12 años fueron tratados durante 60 días con 5 mg/kg/día de benznidazol mientras 51 recibieron placebo. Finalizaron el seguimiento de 48 meses 44 pacientes del grupo droga y 44 del grupo placebo; es decir, hubo una deserción total de casi el 17% (el 20% en el grupo benznidazol y el 13,7% en el grupo placebo)

Al cabo de los 48 meses, de los 44 pacientes que fueron tratados activamente, el 62% logró una negativización del test de ELISA utilizando antígeno flagelar F29, teniendo en cuenta que al cabo de seis meses, de 45 pacientes que estaban entonces en seguimiento, la tasa de negativización era del 35,7%; en el grupo placebo no se obtuvieron seronegativizaciones con este test. En tanto, con la serología convencional se obtuvieron, respectivamente, un 11,3% de negativizaciones (5 pacientes de los 44) contra un 4,5% (2 de 44) en el grupo placebo, al finalizar el ensayo. El xenodiagnóstico se tornó negativo en el 95,3% de ellos (4,7% lo mantuvo positivo), contra sólo el 48,8% entre quienes recibieron placebo. Este estudio merece tres observaciones que debilitan a nuestro entender la potencia de la evidencia: la tasa elevada de deserción, que impide conocer el comportamiento de los puntos finales en el 20% de los pacientes asignados al tratamiento activo y la divergencia de comportamiento entre la serología convencional sólo negativizada en poco más del 11% del grupo que concluyó el período de seguimiento con relación al 62% de seroconversión con el test de ELISA utilizando el antígeno flagelar mencionado.

En todo caso, la conclusión de los autores en el sentido de otorgar a este último test el carácter de marcador precoz en cuanto a evaluar el comportamiento serológico luego de 48 meses de tratamiento, puede ser discutido. En tercer lugar, los resultados de los tests parasitológicos muestran a las claras la poca confiabilidad que debiera otorgarse al xenodiagnóstico, en tanto método de evaluación de puntos finales, dado que espontáneamente se observó una conversión negativa en la mitad de los pacientes.

Estos dos ensayos analizados hasta aquí, parecen demostrar débilmente la utilidad del benznidazol en dosis entre 5 a 7,5 mg/kg/día durante 60 días, suministrado a niños de 6 a 12 años que se hallaban cursando la entonces considerada fase indeterminada de la enfermedad para lograr la seroconversión negativa con tests de ELISA, al cabo de tres a cuatro años. Se ignora la evolución clínica tardía de estos pacientes y el significado de la alta tasa de persistencia de positividad de la serología convencional, aunque con caída en los títulos de anticuerpos obtenidos. Nuevos ensayos con mayor número de pacientes y períodos de seguimiento más prolongados deberán dar respuesta a estos interrogantes.

El tercer ensayo de esta serie, también doble ciego y randomizado, es el más importante en cuanto a número de pacientes incluidos, dado que se trata de 404 chagásicos crónicos que fueron randomizados a recibir itraconazol en dosis de 6 mg/kg/día durante 120 días (135 pacientes), allopurinol, 8,5 mg/kg/día durante 60 días (104 pacientes) y placebo (165 pacientes); todos ellos fueron seguidos durante cuatro años (40).

Una discutible reasignación de tratamiento se realizó con este último grupo, ya que al cabo de dos meses de haber recibido el placebo fueron nuevamente randomizados a recibir una u otra droga activa, siendo entonces que 82 pacientes se reasignaron al grupo itraconazol y 83 al grupo allopurinol; sin embargo, de los primeros 82 pacientes, sólo 20 completaron el ciclo de itraconazol. Así, los investigadores refieren haber entonces tratado 155 pacientes con itraconazol, 185 con allopurinol y 165 con placebo, lo cual ya desde la propia metodología, hace que se deba proceder con extrema cautela para el análisis posterior de los datos. Al ingresar al estudio se practicaron examen clínico y ECG, serología mediante reacciones de hemoaglutinación, inmunofluorescencia indirecta y test de ELISA, como así también examen parasitológico mediante xenodiagnóstico. Los pacientes fueron seguidos y evaluados en forma clínica, serológica y electrocardiográfica, y se practicaron xenodiagnósticos. En aquellos casos en que el xenodiagnóstico se hubiere tornado negativo después del tratamiento se practicaron hemocultivos.

Se produjo la “cura parasitológica” en el 53% de los pacientes tratados con itraconazol y en 44% de los que recibieron allopurinol. Según los autores, se constató una normalización del ECG en el 48,2% de los que recibieron itraconazol y en el 36,5% del grupo allopurinol. También estos datos deben ser interpretados cautelosamente, ya que podría ser discutible como criterio de “normalización”, por ejemplo, la sola desaparición de extrasístoles supraventriculares o ventriculares entre uno y otro ECG que son comparados, aunque los autores no proveen esta información. Un ensayo controlado, pero no randomizado es el de Coura y col., del cual fueron publicados en 1997 consideraciones preliminares luego de un año de seguimiento; a mediados de julio de 2003 aún no habían sido publicados nuevos resultados (41). El ensayo incluyó 77 pacientes que cursaban la fase crónica de la enfermedad; todos ellos presentaban reactividad en sus sueros a las reacciones de fijación del complemento y al test de inmunofluorescencia, y por lo menos dos de tres xenodiagnósticos positivos antes del inicio del estudio. A todos se practicó examen clínico, ECG, radiografía de tórax y esofagograma. Sólo completaron el seguimiento de un año 64 de los 77 pacientes iniciales, o sea, un 83,1% de la muestra: 23 de los 26 tratados con benznidazol (88,4%), 19 de los 27 pacientes asignados a nifurtimox (lo cual implica en este grupo una pérdida del 28,7% de los pacientes) y 22 de los 24 pacientes tratados con placebo (91,6%).

El estudio no incluye un análisis por intención de tratar, hecho que sumado al exiguo número de pacientes incluidos y a las deserciones observadas, hace que los resultados obtenidos sean poco confiables, aún más teniendo en cuenta que no se produjeron en ninguno de los subgrupos cambios en la clínica ni virajes serológicos. Se efectuaron seis xenodiagnósticos postterapéuticos en el grupo de pacientes que completó el estudio, que mostraron una persistencia de la positividad del xenodiagnóstico del 1,8% en el grupo benznidazol, del 9,6% en el grupo nifurtimox y del 34,3% en el grupo placebo, cifras que muestran una vez más las limitaciones del xenodiagnóstico como criterio de curación, dado que por lo menos el 65,7% de los pacientes no tratados con drogas activas negativizó espontáneamente el estudio parasitológico. Asimismo aquellos resultados hubiesen mostrado porcentuales más elevados de no respuesta al tratamiento si se analizaran según el criterio de intención de tratar.

Al quinto y último ECR puede accederse desde la base de datos de LILACS (42). Este ensayo, de buen diseño metodológico, presenta los resultados observados en Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, luego de asignar en forma aleatoria 40 pacientes. Dieciocho pacientes recibieron 300 mg diarios de allopurinol durante 60 días, mientras que 22 pacientes recibieron placebo; todo el grupo fue seguido durante 24 meses mediante xenodiagnósticos practicados cada dos meses. Sólo 1 paciente del grupo activo negativizó la parasitemia al cabo de los dos años, mientras ninguno de los que recibió placebo lograron ese resultado. Como era de esperar, en ninguno de los dos grupos se produjeron modificaciones en la serología, concluyéndose, que el allopurinol carece de efectos parasiticidas en esta fase de la afección.

En el 2007 se publicaron los resultados de Brasil del mismo estudio (45). 35 pacientes con xenodiagnóstico positivo fueron randomizados a allopurinol (300 mg, 3 veces por día) o placebo, durante 60 días. Completaron el seguimiento 17 pacientes en el grupo TT y 10 en el grupo placebo.

Todos los pacientes con TT y 9 con placebo presentaron xenodiagnóstico positivo en el seguimiento. Todos los pacientes continuaron con positividad en las pruebas serológicas con títulos de anticuerpos similares a los pre-tratamiento.

Finalmente, el estudio realizado por Viotti y col., incluyó 566 pacientes de 30 a 50 años, con tres serologías positivas, sin insuficiencia cardíaca clínica (44).

Los pacientes fueron asignados a benznidazol (5 mg/Kg/día, 30 días) o control no tratado de manera alterna (no randomizada). El punto final primario fue un combinado de deterioro en el grupo según la clasificación de Kuschnir o la muerte cardíaca. Tras una mediana de seguimiento de 9,8 años significativamente menos pacientes en el grupo TT alcanzaron el punto final primario. Menos pacientes tratados empeoraron el grupo clínico (4,2% vs 14,1%,  $p=0,002$ ), y la mortalidad fue del 1,1% en el grupo TT y 4,2% en el grupo control (HR ajustado 0,2; IC 95% 0,03 a 1,2;  $p=0,085$ ). La aparición de nuevas alteraciones en el ECG fue menos frecuente con TT (HR ajustado 0,27; IC 95% 0,13 a 0,57;  $p=0,001$ ), así como también la persistencia de 3 pruebas serológicas positivas al final del estudio (HR ajustado 0,55; IC 95% 0,44 a 0,70). Si bien los datos del estudio son alentadores no pueden considerarse definitivos. Las limitaciones principales son la asignación no aleatoria del tratamiento, la utilización de un grupo control no tratado en lugar de un grupo con placebo y la elevada pérdida en el seguimiento (111 pacientes no completaron el seguimiento).

Recientemente fue publicado un nuevo metaanálisis de trabajos que utilizaron sólo benznidazol como terapia activa (46). El metaanálisis fue realizado por un grupo de investigadores españoles y es una respuesta a la preocupación que en Europa ha despertado la creciente detección de casos de enfermedad

El significativo incremento de la inmigración Latinoamericana en la Unión Europea, especialmente en España, ha determinado que el diagnóstico de la Enfermedad de Chagas sea cada vez más frecuente. La gran mayoría de los casos corresponden a la forma crónica, con o sin afectación orgánica (esto último lo más frecuente). La transmisión no vectorial a partir de transfusiones, donación de órganos y de madre a hijo durante el embarazo sería la forma de transmisión más posible. Esto ha hecho que la legislación española y europea se haya adaptado a la nueva realidad, recomendando el descarte de la infección por *T. cruzi* en las donaciones de sangre y órganos para trasplante.

El objetivo de este metaanálisis fue revisar la evidencia publicada sobre el tratamiento con benznidazol de la Enfermedad de Chagas en su fase crónica, que es la más frecuente en Europa, para evaluar los beneficios y riesgos potenciales asociados a su uso.

En síntesis, se procedió a una revisión electrónica de la literatura publicada, sin restricciones de idioma y hasta octubre de 2008, en MEDLINE, EMBASE y el registro de ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane. Además se realizó una búsqueda secundaria consultando las referencias bibliográficas de los artículos recuperados, así como informes, monografías y capítulos de libros. Se incluyeron aquellos estudios que valoraron el tratamiento de pacientes en la fase crónica de la enfermedad, de cualquier edad, y en los que se administró benznidazol comparado con placebo o no tratamiento. Para cada estudio se recogieron los desenlaces primario y secundario: negativización de la serología, negativización de las pruebas parasitológicas o respuesta clínica.

Además de la revisión cualitativa, se llevó a cabo una evaluación cuantitativa por medio de un metaanálisis de todos los estudios tanto de asignación aleatoria como observacionales. El desenlace primario de este metaanálisis fue la respuesta al tratamiento (serológica, parasitológica o clínica), tal y como fue definida en cada estudio, para determinar si el efecto de benznidazol (en comparación con placebo o no tratamiento) era consistente en la fase crónica de la enfermedad. La respuesta clínica también se analizó ya que es este el objetivo del tratamiento, la no progresión y la cura, mientras que la respuesta serológica y parasitológica podrían considerarse marcadores subrogados de la misma.

Se decidió incluir los estudios observacionales en el metaanálisis debido a que casi toda la información disponible en adultos, y sobre la que se basan buena parte de las recomendaciones sobre el tratamiento de la fase crónica, proviene de este tipo de diseño. Además no es esperable que en un plazo corto se disponga de información de ensayos clínicos en este campo. La potencial heterogeneidad de estos estudios es por sí sola un argumento a menudo inconsistente para que no se incluyan en una síntesis cuantitativa, siempre y cuando se tengan en cuenta algunas de sus limitaciones como son: el metaanálisis de estudios observacionales puede ser menos preciso, el sesgo de confusión puede no

haber sido controlado adecuadamente en los estudios, y que este tipo de diseño no experimental está más sujeto al sesgo de información.

Se localizaron 696 estudios sobre tratamiento de la Enfermedad de Chagas, de los que se descartaron 671 por no ser originales, haberse realizado en animales, ser revisiones, versar sobre infección congénita, no utilizar benznidazol o no ser comparativos, entre otros motivos. Finalmente se seleccionaron nueve (**Tabla 7**).

Tabla 7								
Resumen de las características de los estudios incluidos en la revisión (34)								
Referencia	Tipo de estudio	Edad (años)	Seguimiento	Forma clínica	n	Grupos	Desenlace primario (Desenlaces secundarios)	Efectos adversos
Andrade 1996 (23)	Aleatorizado, doble ciego	7-12	36 meses	Fase crónica indeterminada	129	64: BNZ 7,5 mg/kg/d x 60 d	Seronegativización 37/64	Nauseas, anorexia, cefalea y artralgias (<5%). Exantema morbiliforme más frecuente con BNZ (8 vs 2), con abandono del tratamiento en 1 caso. No hubo toxicidad hematológica ni hepática en ambos grupos
						65: PLB	Seronegativización 3/65	
Coura 1997(41)	Aleatorizado, aparentemente doble ciego	Adultos	12 meses	Fase crónica indeterminada	50 Sin contar brazo de NFT	26 BNZ 5mg/kg/d x 30 d	Xd negativo 24/26	Erupción cutánea, neuropatía periférica, y alteraciones GI leves o moderadas. 11,5% abandonos por toxicidad.  7 pacientes presentaron efectos adversos: alteraciones GI, cefalea y somnolencia. 8,3% de abandonos por toxicidad
						24 PLB	Xd negativo 1/24	
Sosa Estani 1998(36)	Aleatorizado, doble ciego	6-12	48 meses	Fase crónica indeterminada	106	55 BNZ 5 mg/kg/d x 60 d	Seronegativización 27/44 (Xd negativo 40/42)	El cólico intestinal y el exantema fueron más frecuentes con BNZ. Un 10% tuvieron efectos adversos moderados que desaparecieron con la suspensión del BNZ
						51 PLB	Seronegativización 0/44 (Xd negativo 21/43)	
Lauria-Pires 2000(55)	Cohortes prospectivo	Adultos (31-60)	Media 10 años.	Fase crónica indeterminada y sintomática	57 Sin contar brazo NFT	17 BNZ 10 mg/kg/d x 60d	Negativización PCR 0/17	No descritos (menos que NFT). Sólo el 70% tomaron 60d de BNZ
						46 No tratados	Negativización PCR 3/46	
Gallerano 2000(47)	Cohortes prospectivo-retrospectivo	10-79 (media 33,4)	Media 5,3 años (80 m BNZ)	Fase crónica indeterminada y sintomática	798	130 BNZ 4-8 mg/kg/d 45-60d	Seronegativización 3/130	Intolerancia gástrica, erupción dérmica y neuropatía periférica (32%). 10% de discontinuación de BNZ
						668 No tratados	Seronegativización 0/668	
Streiger 2004(48)	Cohortes prospectivo	1-14	BNZ 4-24 años (media a 3 años) No tratados 8-24 años	Infección crónica precoz	88	64 BNZ 5 mg/kg/d 30d	Seronegativización 23/37	Vómitos, eritema y prurito. Dos pacientes abandonan BNZ: uno por vómitos y otro por exantema cutáneo y edema
						24 No tratados	Seronegativización 0/24	
Viotti 2006(44)	Cohortes prospectivo	30-50 (media 39)	media 9,8 años	Fase crónica indeterminada y sintomática	566	283 BNZ 5 mg/kg/d 30d	Evolución de cardiopatía 12/283 Mortalidad 3/283 (Seronegativización n 32/218)	37 abandonan por efectos adversos: dermatitis alérgica (33) e intolerancia GI (4). Otros 55 pacientes tuvieron efectos adversos que no obligaron a la suspensión: dermatitis, cefalea, fiebre, intolerancia GI y prurito
						283 PLB	Evolución de cardiopatía 40/283 Mortalidad 12/283 (Seronegativización n 12/212)	

Tabla 7								
Resumen de las características de los estudios incluidos en la revisión (34)								
Referencia	Tipo de estudio	Edad (años)	Seguimiento	Forma clínica	n	Grupos	Desenlace primario (Desenlaces secundarios)	Efectos adversos
De Castro 2006(49)	Observacional prospectivo	23-88 (media 49)	24 meses	Fase crónica	40	27 BNZ 5mg/kg/d 60 d 13 No tratados	Negativización de hemocultivos 24/27 Negativización de hemocultivos 6/13	3 discontinuaciones de BNZ por reacciones adversas
Fabbro 2007(50)	Observacional prospectivo y retrospectivo	17-46	BNZ media 20,6 años. NT media 21,7 años	Fase crónica indeterminada y sintomática	84	27 BNZ 5mg/kg/d 45-60d 57 No tratados	Seronegativización 9/27 (Xd negativo 27/27) Seronegativización 0/57 (Xd negativo 1/57)	En 9/33 pacientes efectos adversos (6 discontinuaciones): eritema maculopapular, edema, náusea, cefalea, prurito, alteración del perfil hepático.

BNZ: benznidazol; NFT: nifurtimox, PLB: placebo; Xd: xenodiagnóstico.

De estos estudios, solamente tres eran ensayos clínicos dos de los cuales se realizaron en niños. El seguimiento fue bastante diferente, abarcando desde 12 meses hasta 24 años (mediana 4 años). Todos los pacientes estaban en fase crónica, precoz o tardía, y en algún estudio con afectación visceral. La dosis de benznidazol que se administró con más frecuencia fue de 5 mg/kg/día (rango 4-10 mg). La respuesta se midió habitualmente por medio de la negativización de la serología (cinco estudios) o de las pruebas parasitológicas, xenodiagnóstico, hemocultivos o reacción en cadena de la polimerasa (tres estudios). Sólo en el estudio observacional de Viotti y col. se recogieron los eventos clínicos como desenlace primario. No obstante, en el análisis conjunto de todos los desenlaces primarios se usó la tasa de respuesta serológica para mantener la consistencia del efecto (**Tabla 8 y Figura 2**).

Tabla 8				
Respuesta al benznidazol estratificado por tipo de estudio				
Estudio	BZD (Ev/N)	Placebo (Ev/N)	Peso (%)	OR (IC 95%)
<b>Ensayos Clínicos</b>				
De Andrade (1996)	37/64	3/65	14,6	28,3 (8,03 a 99,8)
Coura (1997)	24/26	1/24	10,5	276 (23,4 a 3255)
Sosa Estani (1998)	27/44	0/44	9,3	139,9 (8,1 a 2420)
Subtotal	88/134	4/133	34,4	70,8 (15,9 a 314,1)
$\chi^2$ de heterogeneidad=3,12; p=0,21; Efecto agregado Z=5,60; p<0,00001				
<b>Estudios Observacionales</b>				
Pires (2000)	0/17	3/46	8,8	0,36 (0,02 a 7,24)
Gallerano (2001)	3/130	0/668	8,9	36,7 (1,88 a 714,8)
Streiger (2004)	23/42	0/14	9,2	34,95 (1,96 a 624)
Viotti (2006)	32/218	12/212	16,2	2,87 (1,43 a 5,73)
De Castro (2006)	24/27	6/13	13,4	9,33 (1,84 a 47,2)
Fabbro (2007)	9/27	0/57	9,2	59,1 (3,28 a 1064)
Subtotal	91/461	21/1010	65,6	7,83 (2,13 a 28,8)
$\chi^2$ de heterogeneidad=12,27; p=0,03 / Efecto agregado Z=3,09; p=0,002				

$\chi^2$  de heterogeneidad=32,96; p<0,00001 / Efecto agregado Z=4,46; p<0,00001

**Figura 2.** Evaluación del efecto de benznidazol, comparado con placebo o no tratamiento, en la respuesta (según el desenlace primario de cada estudio), estratificado por tipo de estudio: ensayo clínico o estudio observacional.

Si todos los estudios se consideran conjuntamente de acuerdo a su desenlace primario el tratamiento con benznidazol, en comparación con placebo o no tratamiento, incrementa la probabilidad de respuesta al tratamiento 18 veces: OR global 18,8 (IC 95% 5,2 a 68,3) (Figura 2). Este efecto protector se observó principalmente en los ensayos clínicos (OR 70,8; IC 95% 16 a 314), mientras que en los estudios observacionales fue mucho menos marcado (OR 7,8; IC 95% 2,1 a 28,9). Habitualmente, y debido a los sesgos que no siempre pueden controlarse en los estudios no experimentales, la magnitud del efecto suele ser mayor que en los ensayos clínicos. Este resultado paradójico del metaanálisis es seguramente consecuencia de que la respuesta a benznidazol de la infección por *T. cruzi* es mucho

mejor en las infecciones recientes que en las de larga evolución, y por lo tanto mejor en los niños que en los adultos donde además se realizaron la mayoría de los estudios observacionales. Además la serología no convencional es más común en los niños, cuya reactividad desaparece antes que la de la convencional, casi exclusiva en adultos.

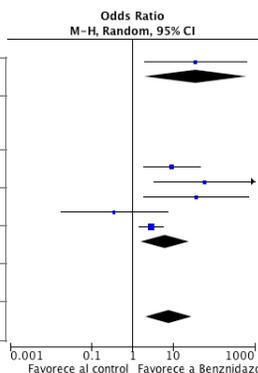
La heterogeneidad en el análisis se redujo estratificando según la edad de los participantes en los estudios observacionales y ensayos clínicos (**Tablas 9 y 10 y Figuras 3 y 4**).

Tabla 9				
Respuesta al benznidazol en los ensayos clínicos estratificado por edad (niños vs adultos)				
Estudio	BZD (Ev/N)	Placebo (Ev/N)	Peso (%)	OR (IC 95%)
<b>Niños</b>				
De Andrade	37/64	3/65	53,6	28,3 (8,03 a 99,8)
Sosa Estani	27/44	0/44	20,8	139,9 (8,1 a 2420)
Agregado	64/108	3/109	74,3	38,4 (10,7 a 137)
$\chi^2$ de heterogeneidad=1,08; p=0,30; Efecto agregado Z=5,61; p<0,00001				
<b>Adultos</b>				
Coura	24/26	1/24	25,7	276 (23,4 a 3255)
Agregado	24/26	1/24	25,7	276 (23,4 a 3255)
$\chi^2$ de heterogeneidad=NA / Efecto agregado Z=4,46; p<0,00001				

$\chi^2$  de heterogeneidad=3,12; p=0,21 / Efecto agregado Z=5,60; p<0,00001

**Figura 3.** Evaluación del efecto de benznidazol, comparado con placebo o no tratamiento, en la respuesta (según el desenlace primario de cada estudio), en los ensayos clínicos y estratificado por edad (niños vs adultos).

Tabla 10				
Respuesta al benznidazol en los estudios observacionales estratificado por edad (niños vs adultos)				
Estudio	BZD (Ev/N)	Placebo (Ev/N)	Peso (%)	OR (IC 95%)
<b>Niños</b>				
Streiger	23/42	0/14	12,5	34,95 (1,96 a 624)
Agregado	23/42	0/14	12,5	34,95 (1,96 a 624)
$\chi^2$ de heterogeneidad=NA; Efecto agregado Z=2,42; p=0,02				



Adultos				
De Castro	24/27	6/13	21,5	9,33 (1,84 a 47,2)
Fabbro	9/27	0/57	12,5	59,1 (3,28 a 1064)
Gallerano	3/130	0/668	12,1	36,7 (1,88 a 714,8)
Pires	0/17	3/46	11,8	0,36 (0,02 a 7,24)
Viotti	32/218	12/212	29,6	2,87 (1,43 a 5,73)
Agregado	68/419	21/996	87,5	6,28 (1,60 a 24,7)
$\chi^2$ de heterogeneidad=9,95, p=0.04 / Efecto agregado Z=2,63; p=0,009				

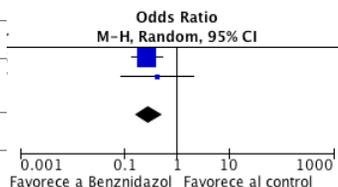
$\chi^2$  de heterogeneidad=12,27; p=0.03 / Efecto agregado Z=3,09; p=0,002

**Figura 4.** Evaluación del efecto de benznidazol, comparado con placebo o no tratamiento, en la respuesta (según el desenlace primario de cada estudio), en los estudios observacionales y estratificado por edad (niños vs adultos).

La mayoría de la heterogeneidad provino de los estudios observacionales realizados en adultos. Este grupo es el de mayor interés en relación con el tipo de inmigración en Europa, y es además sobre el que existe mayor incertidumbre sobre el beneficio del tratamiento, debido a la naturaleza de los estudios (principalmente observacionales) y a la fase de la infección (comúnmente crónica de larga evolución). El OR global para los estudios observacionales en adultos fue de 6,3 (IC 95% 1,6 a 24,7). Por lo tanto, en el peor escenario, la probabilidad de respuesta al tratamiento en adultos sólo incrementaría 1,6 veces en relación a los no tratados. La variable desenlace más importante desde el punto de la evolución de la enfermedad, la respuesta clínica al tratamiento, sólo se evaluó en dos estudios, ambos observacionales. Recibir tratamiento con benznidazol frente a no recibirlo, se asoció con un riesgo significativamente menor de desarrollo de eventos clínicos: 0,29 (IC 95% 0,16 a 0,53) (Tabla 11 y Figura 5).

Evaluación del efecto de benznidazol, comparado con placebo o no tratamiento, en la respuesta clínica (aparición de eventos)				
Estudio	BZD (Ev/N)	Placebo (Ev/N)	Peso (%)	OR (IC 95%)
Viotti (2006)	12/283	40/283	85,3	0,27 (0,14 a 0,52)
Fabbro (2007)	2/27	9/57	14,7	0,43 (0,09 a 2,13)
Agregado	14/310	49/340	100	0,29 (0,16 a 0,53)

$\chi^2$  de heterogeneidad = 0,27, p=0.6 / Efecto agregado Z=3,96; p<0.0001



**Figura 5.** Evaluación del efecto de benznidazol, comparado con placebo o no tratamiento, en la respuesta clínica (aparición de eventos).

La incidencia de efectos adversos a menudo fue insuficientemente comunicada en los trabajos recogidos. De 1 a 18% (mediana 10%) de los pacientes suspendieron el tratamiento con benznidazol por reacciones adversas, siendo más común en adultos que en niños. Las más frecuentes fueron cutáneas, anorexia y gastrointestinales.

Los resultados de este análisis muestran un efecto beneficioso del tratamiento con benznidazol, en comparación con placebo o no tratamiento, en la fase crónica de la Enfermedad de Chagas. Este fármaco incrementa en 18 veces la probabilidad de respuesta al tratamiento (OR 18,8; IC 95% 5,2 a 68,3). No obstante, este efecto fue más claro en los ensayos clínicos (OR 70,8; IC 95% 16 a 314) que en los estudios observacionales (OR 7,8; IC 95% CI 2,1 a 28,9). De hecho, la mayoría de la información concerniente a los adultos en fase crónica de la enfermedad, la población más común en Europa, provino de estudios observacionales. Cuando se examinó el efecto global de benznidazol en este grupo etario, la OR global fue de 6,3 (IC 95% 1,6 a 24,7), lo que, en el peor de los casos, implica un beneficio potencial bajo.

Una de las limitaciones de este metaanálisis es el posible sesgo de publicación que pudiera haber afectado a los estudios observacionales, y el hecho de que la mayoría de la información en adultos con infección crónica proviene de este tipo de estudios. No obstante, es precisamente en los adultos con infección crónica donde el beneficio del tratamiento es menos claro y por ese motivo se incluyeron en el análisis. Además, el número adicional de estudios no publicados debería ser mayor de 200 para hacer que los resultados del metaanálisis pasasen a ser no significativos. Otra de las limitaciones, que no es consecuencia del análisis, la constituye el hecho de que la mayoría de los desenlaces estudiados son marcadores subrogados del evento de interés (serológicos o parasitológicos), el desarrollo de complicaciones clínicas. La negativización de los mismos no se ha validado sólidamente con el curso clínico de la enfermedad, en la cual como máximo el 30-40% de los sujetos crónicamente infectados desarrollarán enfermedad orgánica.

En resumen, existe mucha incertidumbre sobre la eficacia del tratamiento con benznidazol en la fase crónica tardía de la Enfermedad de Chagas. Esta incertidumbre es aún mayor en los individuos asintomáticos o en aquellos mayores de 50 años, donde el balance entre los beneficios y los riesgos no parece tan favorable: por un lado la toxicidad es mayor, y por otro, si no han presentado síntomas probablemente no lo hagan tras más de 30 años de latencia. Aunque en general los datos apuntan a un beneficio del tratamiento con benznidazol, éste podría ser marginal.

Por lo tanto, como se describe arriba, no contamos con información sobre desenlaces clínicos en los ECR producidos hasta ahora. El siguiente nivel de la evidencia para la toma de decisiones clínicas son los estudios no experimentales. Usando una estrategia de búsqueda similar, buscamos identificar estudios de cohorte en donde se compararan individuos expuestos y no expuestos a TT; se reportaran desenlaces clínicos atribuibles al desarrollo de Chagas crónico o sus complicaciones y se hubiera hecho un seguimiento de al menos 5 años a las cohortes después del tratamiento (51). Se identificaron 5 estudios que incluyen 2.096 sujetos expuestos o “no tratamiento” (52-56).

La mortalidad por todas las causas en las cohortes tratadas y no tratadas fue de 2.3% versus 4.9%, respectivamente (OR 0.55, IC95% 0.17 a 1.80, por el método de modelos aleatorios). Los resultados de estos estudios, descritos en la **Tabla 8** y la figura a su derecha, sugieren que efecto del TT no fue homogéneo en estos estudios. Tratándose de estudios observacionales, este resultado plantea aun mayores dificultades para su interpretación. La información sobre otros desenlaces clínicos, tales como aparición de falla cardíaca o alteraciones electrocardiográficas es mínima (8 y 11 eventos registrados, respectivamente). En ambos casos se observó una reducción no significativa del riesgo de estos desenlaces.

Resulta interesante la observación de que el efecto del TT en mortalidad de toda causa difiere en los 4 estudios en países del cono sur (OR 0.35, IC95% 0.13 a 0.97) cuando se compara con el estudio restante hecho en Venezuela (OR 1.83; IC 95% 0.71 a 4.69). Sin embargo, el agregado de los estudios evaluados como de mejor calidad (esto es, con una menor probabilidad de sesgos en la asignación de tratamiento o la estimación del efecto) mostró un aumento no significativo de la mortalidad (OR 1.49; IC 95% 0.69 a 3.24). Esta heterogeneidad del efecto confirma la verdadera incertidumbre clínica

alrededor de esta pregunta, que urge resolver con ECR con suficiente poder para estimar con validez y precisión el efecto del TT sobre desenlaces clínicos.

Tabla 8						
Efectos del TT sobre la mortalidad en estudios observacionales						
Autor, País, Año	Tratados		No tratados		Peso %	OR (IC 95%)
	n / N	%	n / N	%		
Cataliotti, Venezuela 2000 (52)	6/84	7,1	20/495	4,0	26,3	1,83 (0,71 a 4,69)
Fabbro, Argentina 2000 (53)	1/68	1,5	3/30	2,3	14,3	0,13 (0,01 a 1,35)
Gallerano, Argentina 2001 (54)	7/535	1,3	37/668	5,5	27,6	0,23 (0,10 a 0,51)
Lauria-Pires, Brasil 2000 (55)	4/45	8,8	3/46	6,5	20,5	1,40 (0,29 a 6,63)
Viotti, Argentina 1994 (56)	1/95	1,1	1/30	3,3	11,5	0,31 (0,02 a 5,09)
Agrupado	19/827	2,3	64/1269	5	100	0,55 (0,17 a 1,80)

$\chi^2$  de heterogeneidad=14,1; p=0,007 / Efecto agregado Z=1,06; p=0,3

## Interpretación y conclusiones

La evidencia acumulada sobre la eficacia del TT en pacientes con infección crónica por *T. cruzi* en términos de desenlaces clínicos es muy limitada en cantidad y calidad. Los datos disponibles señalan que estos agentes reducen significativamente la carga parasitaria (3 ECR con resultados homogéneos). Con base en estos efectos en población escolar tratada con benznidazol, algunos países han extendido la recomendación de tratamiento de casos agudos y de infección congénita a menores de 18 años y personas “con infección crónica reciente” (57).

Aunque los resultados en desenlaces “sustitutos” (marcadores de carga parasitaria) son convincentes, los resultados en desenlaces clínicos son inciertos: no significativos estadísticamente, heterogéneos a través de los estudios y provenientes de estudios de cohortes. No obstante, la magnitud del efecto antiparasitario y el hecho de que el resultado agregado de estos datos señala una dirección consistente hacia el beneficio clínico, apoyan la hipótesis de eficacia que debe necesariamente confirmarse. Existen varias e infortunadas situaciones en medicina cardiovascular en las que el beneficio en términos de desenlaces sustitutos (cambios en marcadores fisiológicos o bioquímicos) no se ha confirmado en ECR que evalúan desenlaces de importancia para los pacientes (mortalidad cardíaca, eventos vasculares, hospitalizaciones) (58-61) En síntesis, la evidencia actual no permite la recomendación de tratamiento con TT en pacientes con infección crónica por *T. cruzi* con el propósito de mejorar su pronóstico clínico. Existe igualmente sustento para evaluar la hipótesis de eficacia del TT mediante ECR apropiadamente diseñados con los que se supere la incertidumbre clínica alrededor de esta importante pregunta.

## Bibliografía

1. Jackson Y. International migration: global issue, local impact: the example of two parasites. Rev Med Suisse. 2009 May 6;5(202):1022-5.

2. Rodríguez-Guardado A, Rodríguez M, Alonso P, y col. Serological screening of Chagas disease in an immigrant population in Asturias, Spain proceeding from Chagas-endemic areas. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(10):774-6.
3. OPS/OMS Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas- Conclusiones de una Consulta Técnica.- Fundación O Cruz, R de Janeiro, 1998.
4. Consenso Internacional sobre Etapa Indeterminada de la Enfermedad de Chagas. <http://www.fac.org.ar/1/comites/chagas/DocFinalConsenso.pdf>
5. Rigou D; Gullone N; Carnevalli L y col. Chagas asintomático. Hallazgos electrocardiográficos y ecocardiograficos. *Med* 2001; 61: 541-544
6. Mitelman J, Gimenez L, Romero Villanueva H, y col. Electrocardiografía de alta resolución para la detección de alteraciones funcionales miocárdicas en Chagas indeterminado. *Tem. de Cardiol.* 2004; 5: 9-12.
7. Gimenez L, Mitelman J, Gonzalez C, y col. Anticuerpos antirreceptores autonomicos, alteración de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y arritmias en sujetos con enfermedad de Chagas. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:109-113
8. Acquatella H, Catallioti F, Gómez Mancebo J y col. Long-term control of Chagas' disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities and clinic outcome. *Circulation* 1987; 75: 556-562.
9. Almeida JW, Yasuda MA, Amado Neto V, y col. Estudio de las formas indeterminadas de la enfermedad de Chagas por electrocardiografía dinamica *Rev Inst Med. Trop* 1982;(24): 22-29
10. Mitelman J, Gimenez L, Palacios K, y col. Anticuerpos antireceptores a neurotransmisores y su correlación con la alteración de la dispersión del QT y de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. *Reblampa* 2006;19:408-415
11. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, y col. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009 Feb;2(2):164-72.
12. Migliore R, Adaniya M, Tamagusuku H, y col. Evaluación de la función diastólica en la enfermedad de Chagas mediante Doppler tisular pulsado. *Medicina* 2003;63:692-696.
13. Mitelman J, Gimenez L, Gonzalez C, y col. Asociación entre disfunción endotelial por prueba de isquemia braquial con eco Doppler Braquial y factor de Von Willebrand en la enfermedad de Chagas. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:274-279.
14. Redruello M, Masoli O, Perez Baliño N, y col. Endothelial dysfunction in Chronic Chagas disease. Assesment with 99 mTc sestamibi Spect cold pressor test and intracoronary acetylcholine. *J Nucl Cardiol* 2003;10:9-26
15. Molina AR, Carrasco GA, Milanes A. La prueba de esfuerzo en la miocardiopatía chagásica crónica su valor en el diagnóstico precoz. *Arq Bras.Cardiol* 1981;36:95-106
16. **Detecting Subclinical Alterations in Early Stages Of Chagas's Disease Through Holter". D.S. Andres, I.M. Irurzun, M.M. Defeo, E.E. Mola, J. Mitelman, L. Gimenez, G. Ranchilio, P. Velazco y J. Armentano**  
*Circulation* 118, 12, e258 (2008).
17. Freilij H, Muller L, Gonzalez Cappa S. Direct micromethod for diagnosis of acute and congenital Chagas disease. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 327-30.
18. Sánchez G, Coronado X, Zulantay I, y col. Monitoring the efficacy of specific treatment in chronic Chagas disease by polymerase chain reaction and flow cytometry analysis. *Parasite.* 2005;12:353-7.
19. Freilij H, Altchek J. Respuesta terapeutica al nifurtimox en pacientes de edad pediátrica con enfermedad de Chagas crónica de la ciudad de B Aires. *Rev Patol Trop.* 1998;27(Supl):17-9.

20. Del Barco M, Streiger M, Arias E, y col. Respuesta al tratamiento en niños con infección chagásica crónica. *Medicina (B Aires)*. 1993;53(Supl):78.
21. Zaidenberg M, Segovia A. Enfermedad de Chagas congénita en la ciudad de Salta, Argentina. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1993;35(1):35-43.
22. Cerisola JA. Evolución serológica de pacientes con enfermedad de Chagas aguda tratados con Bay 2502.- *Bol Chil Parasitol*. 1969;24:54-9.
23. Andrade AL, Zicker f, Oliveira RM, y col. Randomised trial of efficacy of Benznidazole in treatment of early *T. cruzi* infection. *Lancet*. 1996; 348:1407-13.
24. Krettli AU, Brener Z. Resistance against *T. cruzi* associated to anti-living trypomastigote antibodies. *J Immunol*. 1982;128:2009-12.
25. Freilij H, Altcheh J. Congenital Chagas' disease: Diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis*. 1995;21:551-5.
26. Freilij H, Altcheh J, Muchinik G. Perinatal HIV Infection and Congenital Chagas' disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1995; 14:161-63.
27. Wegner D, Rohwedder R, Cerisola J, y col. Tratamiento de la enfermedad de Chagas, Premio científico "F. Antonio Rizzuto 1972. *Drug Res* 1972; 22:1624-1635.
28. Streiger M, Fabbro D, Del Barco M, y col. Chagas congénito en la ciudad de Santa Fe, diagnóstico y tratamiento. *Medicina (B. Aires)* 1995; 55: 125-33.
29. Moya PR, Paolasso R, Blanco S, y col. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con nifurtimox durante los primeros meses de vida. *Medicina (B. Aires)*. 1985; 45:553-8
30. Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe R, Suarez JA, Abate T, Naranjo L, Paiva M, Rivas L, Castro J, Márques J, Mendoza I, Acquatella H, Torres J, Noya O. Large Urban Outbreak of Orally Acquired Acute Chagas Disease at a School in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis*. 2010 Mar 22. [Epub ahead of print]
31. Rassi A, Luquetti AO, Ornelas JF, y col. The impact of the extensive chemical control of *Triatoma infestans* on the incidence of acute cases and the prevalence of human Chagas disease. The example of Montalvânia, Minas Gerais State. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003 Nov-Dec;36(6): 719-27.
32. Barclay C, Ledesma O, Cerisola J, y col. Aspectos farmacológicos y resultados terapéuticos del benznidazol en el tratamiento de la infección chagásica. *Pren Med Argent*. 1978; 63: 239-45.
33. Altcheh J, Biancardi M, Conca Moreno M, y col. Eficacia del tratamiento con Nifurtimox en 86 casos de Chagas congénito . VI Congreso Argentino de Protozoología y enfermedades parasitarias, Huerta Grande, Córdoba, 2000.
34. Ferreira HO. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com Nifurtimox e Benzonidazol. *Rev Soc Bras Med Trop*. 23 (4): 209-11, 1990.
35. Bustos A, Sosa E, Consanzo S, y col. Evolución clínica y de laboratorio en niños y adolescentes con infección chagásica tratados con Bay 2502 y con placebo. *Bol Chil Parasitol*. 1969; 24: 63-5.
36. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, y col. Efficacy of chemotherapy with Benznidazole in Children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:526-29.
37. De Castro SL. The Challenge of Chagas' disease chemotherapy: An update of drugs assayed against *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica* 53, 83-98. 1993.
38. Villar JC, Cortés OL. Carencia de revisiones sistemáticas en la literatura biomédica latinoamericana: El caso del tratamiento tripanocida para la enfermedad de Chagas. *MEDUNAB* 2000;3:76-83.
39. Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003463.

40. Apt W, Aguilera X, Arribada A, y col. Treatment of chronic Chagas' disease with itraconazole and allopurinol. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:133-38.
41. Coura JR, de Abreu LL, Faraco Willcox HP, Petana W. Estudo comparativo controlado com emprego de Benznidazole, Nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão o interrompida. I. Avaliação preliminar. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997;30:139-44.
42. Gianella A, Holzman A, Lihoshi N, y col. Eficacia del Alopurinol en la enfermedad de Chagas crónica. Resultados del estudio realizado en Santa Cruz, Bolivia. *Bol Cientif CENETROP* 1997; 16, 25-30.
43. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, y col. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
44. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, y col. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:724-34.
45. Rassi A, Luquetti AO, Rassi A Jr, y col. Specific treatment for *Trypanosoma cruzi*: lack of efficacy of allopurinol in the human chronic phase of Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76:58-61.
46. Pérez-Molina JA, Pérez-Ayala A, Moreno S, y col. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. *Journal Antimicrob Chemother* 2009;64(6): 1139-47.
47. Gallerano RR, Sosa RR. Interventional study in the natural evolution of Chagas disease. Evaluation of specific antiparasitic treatment. Retrospective-prospective study of antiparasitic therapy. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2000;57(2):135-62.
48. Streiger ML, del Barco ML, Fabbro DL, y col. Longitudinal study and specific chemotherapy in children with chronic Chagas' disease, residing in a low endemicity area of Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004 Sep-Oct;37(5):365-75.
49. de Castro AM, Luquetti AO, Rassi A, y col. Detection of parasitemia profiles by blood culture after treatment of human chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *Parasitol Res.* 2006 Sep;99(4): 379-8318.
50. Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, y col. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe city (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007 Jan-Feb;40(1): 1-10.
51. Villar JC. Desenlaces clínicos de sujetos con infección crónica por *Trypanosoma cruzi* tratados o no con agentes tripanocidas: Un metaanálisis de estudios observacionales. *MEDUNAB* 2002;5:166-73.
52. Cataliotti F, Acquatella H. Comparación de mortalidad durante seguimiento por 5 años en sujetos con enfermedad de Chagas crónica con y sin tratamiento de benznidazol. Primer simposio virtual en Enfermedad de Chagas. 2001. <http://www.fac.org.ar/cvirtual/tlibres/tnn2574/tnn2574.htm>
53. Fabbro DS, Arias E, Streiger M, y col. Evolutionary behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazole) and untreated chronic chagasic patients. *Rev.Inst.Med.Trop.Sao Paulo* 2000;42:99-109.
54. Gallerano R SR. Resultados de un estudio a largo plazo con drogas antiparasitarias en infectados chagásicos crónicos. *Rev Fed Arg Cardiol* 2001;30:289-96.
55. Lauria-Pires L, Braga MS, Vexenat AC, y col. Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Am.J Trop.Med.Hyg.* 2000;63:111-18.

56. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am.Heart J.* 1994;127:151-62.
57. Sosa ES, Segura EL. Tratamiento de la infeccion por Trypanosoma cruzi en fase indeterminada. Experiencia y normatizacion actual en la Argentina. *Medicina (B Aires)* 1999;59 Suppl 2:166-70.
58. Guyatt G, Montori V, Devereaux PJ, y col. Patients at the center: in our practice, and in our use of language. *ACP J Club.* 2004;140:A11-A12.
59. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N.Engl.J Med* 1989;321:406-12.
60. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
61. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, y col. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1541-47.