

## Controversias

### ***El tratamiento antiparasitario en la enfermedad de Chagas, ¿debe darse a todos o no?***

## **A favor**

EDGAR DO SCHAPACHNIK<sup>1</sup>

### **INTRODUCCION GENERAL**

El Comité Editor de la Revista Argentina de Cardiología me invitó a participar en esta controversia acerca de si debe o no debe prescribirse tratamiento antiparasitario en la enfermedad de Chagas proponiéndome ser el agonista del debate.

Una invitación de esta naturaleza presupone la existencia de por lo menos dos posturas frente a un determinado hecho o situación de la clínica o de la investigación que suele enfrentar a los defensores de una y otra.

En el caso de la enfermedad de Chagas, sobre todo en lo referente a las fases indeterminada y crónica, este debate lleva casi 30 años y aquellos actores, que somos quienes en el día a día de nuestra práctica nos hacemos cargo de la atención de los pacientes, solemos defender las respectivas posturas con un manto de apasionamiento en nada diferente del que se pone en causas superiores como la defensa de la Patria, de la ideología o de los principios y valores que nos rigen, con los consiguientes efectos positivos de todo aquello que se acomete con pasión y también negativos, como podría ser, a veces considerar y/o tratar al circunstancial oponente como si se estuviese enfrentando al enemigo de la Nación.

Mi actitud controversial en este tema al que soy convocado propone el reemplazo de una simple Tetra de nuestro alfabeto por otra tan simple como la anterior.

„ Propongo reemplazar la letra "o" por la letra "y" „

El paradigma que ha regulado este largo debate en el terreno de quienes nos dedicamos a la

investigación o a la asistencia de los pacientes portadores de la enfermedad de Chagas ha sido el de la confrontación.

¿Posición agonista "o" position antagonista? ZA o B? ¿A versus B?

*position agonista - position antagonista = A - B*

¿Permitiría un crecimiento intelectual de los protagonistas y una mejora en la atención de sus pacientes si pudiéramos pensar en términos de sumar, en lugar de restar?

¿Es posible asumir la ecuación, position agonista "y" position antagonista? j, A + B?

*position agonista + position antagonista = A + B*

Este cambio de paradigma parte de aceptar el esfuerzo intelectual del "otro" controversial, que más que "ganarnos" (o "ganarle") en un debate gone lo mejor de sí en su esfuerzo por aportar al conocimiento, tal como nosotros ponemos el nuestro. Parte de poner toda la atención y la energía **en escuchar** el argumento oponente más que en destruirlo con otro "mejor".

Desde este paradigma acepte el desafío de defender en estas páginas de la Revista Argentina de Cardiología una de las posiciones posibles en esta controversia despojándome de mi pensamiento personal, para intentar brindar al lector no especializado el cúmulo de argumentaciones que sustentan la postura, en el convencimiento de que ambas posiciones deben leerse como formando parte de un todo.

---

<sup>1</sup> Jefe de la Sección Enfermedad de Chagas. División Cardiología. Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich

El lector debera formar su propio convencimiento partiendo de las evidencias que brindemos el expositor "agonista" y el "antagonista", que tenemos la responsabilidad de acercarnos la sintesis de toda la argumentation, la misma que manejan los expertos en el tema.

## INTRODUCCION AL TEMA: PAPEL DEL PARASITO

### El parasito

Dado que la controversia propuesta trata de dilucidar o por lo menos desplegar los argumentos a favor o en contra de indicar tratamiento antiparasitario en la enfermedad de Chagas, parece razonable comenzar el desarrollo abordando algunos aspectos concernientes al que seria el *target* de dicha terapeutica, es decir, *Trypanosoma cruzi*.

La patogenicidad de *T. cruzi* se vinculo desde las epocas historicas del conocimiento de la enfermedad, a las **formas agudas** de la afeccion ya sea contraidas por via vectorial, transfusional o transplacentaria. En ese sentido, la **enfermedad de Chagas aguda**, en todo su amplio espectro de presentation clinica, (1) y la **enfermedad de Chagas congenita** (2) son esencialmente "parasitarias" ya que pueden atribuirse a la accion directa de *T. cruzi* todas aquellas manifestaciones que desaparecen con restitution *ad-integrum* cuando son detectadas y tratadas apropiadamente.

Contribuyeron a ello la facilidad de detection de tripomastigotas circulantes por metodos sencillos como el microhematocrito, Strout o la gota gruesa y metodos mas sofisticados como el xenodiagnostico o el hemocultivo. (3)

Como contrapartida, la dificultad en aislarlos en pacientes que cursaban las llamadas fases indeterminada (que en 1987 preferimos denominar *fase de parasitismo crdnico sin manifestaciones de enfermedad [4]*) y cronica (1) y la no correlacion en los estudios de anatomia patologica entre los focos de infiltrados inflamatorios que suelen encontrarse (5, 6) y la ausencia de nidos de amastigotas -ausencia practicamente constante en el tejido cardiaco-, hizo que durante muchos anos se negara algun papel directo a la accion del tripanosoma en el determinismo lesional en estas fases de la afeccion. En forma tal vez contradictoria con este modo de interpretar la fisiopatologia del daio cardiaco, en lo atinente a las propuestas de tratamiento de la enfermedad, primo una doctrina a la que nos atrevemos a llamar **parasitoldgica**, como se desprendera del analisis que sigue a continuation.

En estas reflexiones que signaron todo un periodo en el abordaje de la enfermedad de Chagas en sus fases cronica e indeterminada, se privilegio de alguna manera la sensibilidad de los metodos disponibles para la detection de formas sanguineas de *T. cruzi*, para restarle entidad a la accion directa que pudieran ejercer.

Un punto de inflexion en la literatura medica sobre este aspecto lo constituyen la publication de los aportes de Higuchi (7) y de Jones (8) en 1993 sobre la detection de fragmentos de DNA parasitario mediante la tecnica de la PCR en tejidos donde por otro lado no se detectan nidos de amastigotas.

Este "punto de inflexion" no hizo sino colocar en su justo lugar a la interpretation de la patogenia de la enfermedad basada en la biologia del agente que la produce y no tanto en la sensibilidad para detectarlo, aunque paradójicamente es mediante un metodo, en este caso de alta sensibilidad, que se llega a este raciocinio.

Dicho en otras palabras, jamas debio haberse dudado de que en la fase cronica de la enfermedad de Chagas *hay* parasitos y que estos desempeñan un papel, aunque no fueran detectados por el xenodiagnostico u otras tecnicas.

Jamas debio haberse dudado de que estos parasitos se alojaron en el miocardio como amastigotas, aunque el ECG, la radiografia y otros metodos diagnosticos no hicieran sospechar la existencia de agresion a la fibra muscular, cualquiera que fuere el mecanismo de esta agresion.

Todo ello por la simple ecuacion biologica de que si hay anticuerpos circulantes que permiten definir la enfermedad es porque hay antigenos y si hay antigenos es porque hay parasitos y si los hay no hay otra forma que lo hagan mas que siguiendo su propio ciclo bifasico de tripomastigotas circulantes y amastigotas histicos.

El camino para recorrer entre estas definiciones y la necesidad de prescribir los farmacos parasiticidas disponibles y acerca de la eficacia eventual de estas ultimas, basado en estos razonamientos, no es lineal y la evidencia de ello aim ha de generarse, segun analizaremos, pero mas ally de estas disquisiciones, no cabe duda del **papel activo** del parasito en las formas aguda y congenita y tan solo su **presencia** en los tejidos en las fases indeterminada y cronica aunque con un papel mas discutido en estas ultimas, donde son invocados numerosos mecanismos concomitantes (9) en la patogenia lesional.

## CRITERIOS DE CURACION

Otro tema que merece reflexion luego de analizado el papel del parasito en las distintas etapas

de la enfermedad, es el de los "criterios de curacion" que se han utilizado historicamente para definir la eficacia o no de los tratamientos propuestos y que motivan esta controversia.

Quizá no haya mayores divergencias a la hora de evaluar aquellos criterios en las formas agudas y congenitas, dado el excluyente papel que desempeña el tripanosoma en estas formas de presentación. En ese sentido, la negativización parasitológica y subsecuentemente, serológica, son utilizadas correctamente para evaluar la eficacia de los protocolos terapéuticos empleados. (10-12) «Este criterio nos afirma que el hospedero no tiene parasitos ni restos antigenicos que estimulen el sistema inmune». (10)

La negativización de las pruebas serológicas se produce casi al finalizar el tratamiento, o luego de algunos meses de seguimiento en la mayoría de los pacientes, y es más precoz cuanto más to haya sido el diagnóstico y la iniciación del tratamiento. (13, 14) En esta línea de pensamiento, el solo descenso de los títulos de las distintas reacciones serológicas empleadas para evaluar la eficacia de la medicación instituida, «habla de eficiencia del farmaco, pero no de curacion .. (10, 15)

Aplicar idéntico análisis para evaluar esquemas terapéuticos en pacientes que cursan las fases indeterminada y crónica, y aún más restringidamente utilizando un criterio exclusivamente parasitológico, al que se dio en llamar «cura parasitológica», como se propuso en investigaciones pioneras, (16-18) induce, como veremos más adelante, a errores de conceptualización alrededor de cómo debe definirse la verdadera eficacia de estos tratamientos en relación con la verdadera "curación" de la enfermedad. (19)

Como la "verdadera controversia" se limita casi exclusivamente a si deben indicarse o no los fármacos tripanocidas disponibles a los pacientes parasitados crónicos, propongo detenernos brevemente en este punto e intentar analizar como se desarrolla este debate.

### PRIMEROS ESTUDIOS CLINICO-TERAPEUTICOS. "DOCTRINA PARASITOLÓGICA"

De fines de la década de 1960 y principios de los años setenta provienen las primeras comunicaciones de la indicación de nifurtimox en pacientes portadores de enfermedad de Chagas en su etapa crónica. (16-18, 20) En todos ellos se evalúa en forma excluyente el comportamiento parasitológico a través de la negativización del xenodiagnóstico, con la persistencia de la reactividad serológica al cabo de los periodos establecidos de seguimiento. Se introduce entonces el concepto de «cura parasitológica»,

como vimos anteriormente, y también el de «cura serológica», otorgándose al xenodiagnóstico el criterio discutible *de gold standard* de la cura de la enfermedad.

En el trabajo citado de Cerisola y Rohwedder, (19) por ejemplo, solo el 70% de los pacientes estudiados muestra positividad del xenodiagnóstico, lo cual es indicativo de la baja sensibilidad del método para detectar parasitemia en la fase crónica. Sin embargo, en los estudios de intervención se incluyeron aquellos que en los estudios basales tenían el xenodiagnóstico positivo, por lo cual la extrapolación a la población general de los resultados se torna discutible. Así, ¿cómo evaluar la eficacia del tratamiento en aquellos pacientes que presentan un xenodiagnóstico basal negativo?

Este concepto de "cura parasitológica" y/o "cura serológica" escinde, a nuestro entender, la complejidad de todos los mecanismos fisiopatológicos puestos en juego en la enfermedad (9), otorgando al papel del parásito la responsabilidad absoluta de todos los acontecimientos que signan la larga evolución de la afección, dejando librado este razonamiento a la detección exclusiva del parásito circulante y a la sensibilidad (discutible) de los métodos empleados para ello.

Se nos ocurre comparar este concepto con el que surgiría de confundir la enfermedad hipertensión arterial con la sola medición de las cifras de tensión arterial como criterio absoluto y evaluar como único efecto deseado la "normalización" de dichas cifras, sin considerar, por ejemplo, la morbimortalidad alejada. Tal fue, por ejemplo, el caso del prazosolol (21) en los años setenta, poderoso betabloqueante hipotensor, que normalizaba las cifras de tensión arterial, pero que produjo un aumento de la morbimortalidad, razón por la que debió abandonarse, o el caso del minoxidil, que prácticamente se ha dejado de usar por idénticos factores.

Desde ya, una terapéutica racional de la enfermedad de Chagas, que disminuya la incidencia de miocardiopatías y megavisceras, y por ende la mortalidad, deberá incluir la "cura parasitológica" y "serológica", pero ello no autoriza a parcializar el concepto de cura en una enfermedad de complejos mecanismos puestos en juego y de torpida y prolongada evolución.

Así, en las "conclusiones de una consulta técnica" de la Reunión de Expertos realizada en la Fundación Oswaldo Cruz, en Río de Janeiro, Brasil, entre el 23 y el 25 de abril de 1998, convocado por la OPS/OMS, (22) al abordar el capítulo de los Criterios de Curación del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas, se analiza el comportamiento de técnicas de diagnóstico como el xenodiagnóstico, el hemocultivo, la serología y la

reaccion en cadena de la polimerasa (PCR), afirmandose (pag. 17) que «*existe consenso en que el seguimiento de los pacientes tratados debe hacerse con metodos parasitoldgicos y serologicos*».

A este criterio, que consideramos parcial, debe agregarse la dificultad de aislar el parasito en los pacientes cronicos en un unico examen practicado. (23)

Asi, el mismo consenso reunido en Rio de Janeiro, considero (pag. 17) que «*como consecuencia de la baja parasitemia habitual en la historia natural de la enfermedad de Chagas en su fase cronica, la existencia de xenodiagnostico y 1 o hemocultivos reiteradamente negativos, no tiene valor absoluto en sentido de eficacia terapeutica*».

Es decir, los propios expertos reunidos en Rio, con pocos renglones de diferencia expresan esta dualidad conceptual.

En otras palabras, podria razonarse que este criterio de "curacion" es endeble en una doble faz, expresada en los siguientes interrogantes:

1. ¿Cuan sensible es el metodo disponible para evaluar la esterilizacion parasitologica?
2. ¿La eventual esterilizacion parasitologica, acompanada de negativizacion de la respuesta inmune humoral (no reactividad serologica) es indicativa de menor morbimortalidad en el mediano y el largo plazos?

Este ultimo interrogante, crucial en todo analisis de eficacia terapeutica que se haga para evaluar un recurso, no tan solo en esta enfermedad parasitaria, lo discutiremos mas adelante.

Referente a la primera pregunta senalemos que un metodo de reconocida sensibilidad, como es la tecnica de PCR, es capaz de seguir detectando pequenas parasitemias, aun en pacientes cronicos tratados con nitroderivados, (24) con lo cual se cuestiona no ya tan solo la capacidad del metodo diagnostico para detectar parasitemia sino la propia eficacia del parasiticida examinado.

Los lectores de esta controversia podrian suponer luego de expuestos estos razonamientos que mi ponencia desembocara inevitablemente en puntualizar que no corresponde el tratamiento parasiticida en la fases indeterminada y cronica de la enfermedad.

Senalo que no es asi y que el intento es el de desvirtuar aquellos argumentos que son fragiles y que hacen cuestionable la indicacion de tal tratamiento.

### TRATAMIENTO "IDEAL"

Cualquier intervention que se proponga, ya sea en el campo que nos ocupa, que es el de la tripanosomiasis americana, como en el de cualquier otra

afeccion, es poder modificar en un sentido positivo la evolucion natural de la enfermedad. En otras palabras, mejorar en forma significativa la morbimortalidad de la patologia de que se trate.

Los objetivos, entonces, que debiera procurar un tratamiento posible de la enfermedad de Chagas serian:

1. Eliminar el agente en todas sus formas (tripomastigotas y amastigotas).
2. Negativizar la serologia. (25, 26)
3. Evitar la aparicion tardia de cardiopatias, megavisceras y compromiso del sistema nervioso autonomo.
4. Modificar favorablemente y en forma significativa la mortalidad.

Aun en un plano estrictamente teorico e hipotetico podria postularse que dichos objetivos, el tercero y el cuarto de la enumeration anterior, sin duda requeririan para su concrecion la concurrencia -por lo menos la concurrencia- de la necesaria eliminacion del tripanosoma y la obvia y consecuen- te normalization de la respuesta inmune.

¿Se logran estos objetivos con los farmacos actualmente disponibles?

### BREVE RECORDATORIO DE LA EVOLUCION NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Es conocimiento establecido y aceptado unanimemente que la enfermedad de Chagas evoluciona en tres etapas clinicas bien caracterizadas: una fase aguda, una fase indeterminada y una fase cronica. (27-31)

Numerosos estudios observacionales, de corte transversal, han senalado la fundada sospecha de que dichos estadios son formas evolutivas, basado ello en las diferencias significativas en las edades promedio de los grupos clinicos considerados. (32)

Dado que precisamente el promedio de edad de los pacientes que cursan los estadios cronicos, caracterizados por grados variables de compromiso miocardico oscila alrededor de los 50 anos, (33) que estos mismos pacientes en numerosos casos 20 o 30 anos antes de su actual situation ya conocian su condition de chagasicos y que el promedio de edad de los casos agudos conocidos corresponde a ninos de corta edad o jovenes adolescentes, puede estimarse, efectivamente, que la evolucion natural entre el momento en que el paciente entra en contacto con *T. cruzi* hasta el desarrollo de las formas clinicas mas avanzadas de miocardiopatias dilatadas severas es de 20, 30 o mas anos.

Sin embargo, esta inferencia no se funda en la existencia de estudios longitudinales, prospectivos, controlados, de grandes cohortes de pacientes, ya que los ensayos disponibles adolecen de

defectos de diseño que dificultan la extracción de conclusiones, si bien algunos de ellos han incluido un número importante de pacientes. (34)

Confluyen a ello, por un lado, aquella lenta evolución que se mide en décadas y factores socioeconómicos que determinan constantes migraciones de los pacientes que buscan mejorar sus condiciones de vida. Estos hechos determinan que la concreción de ensayos clínicos que acompañen en esos periodos prolongados a las poblaciones de pacientes incluidos se torna extremadamente dificultosa.

Con tales características evolutivas, el planeamiento de cualquier estudio que pretenda evaluar la eficacia de fármacos que modifiquen el curso de la enfermedad, en el sentido de disminuir en forma significativa la morbimortalidad y no tan solo el comportamiento serológico o parasitológico, debería extenderse a través de dichos periodos prolongados.

En la actualidad se carece de esos estudios de intervención que permitan fundar con evidencia cierta la eficacia de los fármacos parasiticidas disponibles, en tanto que es plausible el estudio sobre "Eficacia terapéutica con benznidazol en la fase latente de la Enfermedad de Chagas" (Estudio Eficacia Benznidazol) que lleva adelante el Comité de Chagas de la Federación Argentina de Cardiología. (35)

#### **EVIDENCIA DISPONIBLE (10, 36,37)**

No se han realizado estudios controlados que permitan verificar la eficacia de los fármacos utilizados -nifurtimox y benznidazol- contra placebo en las formas clínicas agudas y congénitas de la enfermedad. No obstante, es tan abundante y categórica la información disponible en el sentido de que la indicación precoz de estos fármacos es capaz de eliminar al parásito con la consiguiente negativización de los estudios parasitológicos y serológicos, que sería no ético no realizar su indicación a la espera de resultados de estudios eventuales. (11, 13, 14, 38-41)

Así, a manera de ejemplo, citamos que sobre 86 niños con infección transplacentaria tratados por Freilij (10, 42) se logró la curación en 75 (87,2%) y en el 98% considerando aquellos que fueron tratados antes de los 3 años de edad y el 100% de los que lo iniciaron antes de cumplir el mes de vida.

Una situación particular en la epidemiología del Chagas agudo lo representa la actual epidemia de SIDA, en la que *T. cruzi* es capaz de producir complicaciones neurológicas severas como meningoencefalitis de ominoso pronóstico, al igual que cuadros de miocarditis aguda, (43) que deben tratar-

se precozmente, con buenos resultados comunicados. (44)

Asimismo, hay amplia experiencia acumulada en el tratamiento de las reagudizaciones de la enfermedad de Chagas que se producen en pacientes con trasplantes de órganos. (45-49)

Esto, a todas luces es indicativo del **eficaz efecto que ejercen tanto el nifurtimox como el benznidazol e incluso otros fármacos como el alopurinol, el itraconazol y el fluconazol (44) sobre *T. cruzi* y las formas clínicas agudas que produce, al ser precoz su indicación.**

Tal contundencia permite plantear la hipótesis de que si en los estadios indeterminado y crónico fuera de importancia la erradicación del parásito y que si los agentes disponibles fueran capaces de actuar contra las formas circulantes y sobre todo las tisulares, los ejemplos tomados de la clínica del Chagas agudo, en todas sus expresiones, avalarían tal efecto parasiticida y darían cierto aval a la indicación.

En ese sentido, hemos realizado un extenso análisis de la bibliografía disponible que intenta fundamentar la indicación de tratamiento con fármacos antiparasitarios en las etapas indeterminada y crónica de la enfermedad (10) y nuestras conclusiones son concordantes con el metaanálisis realizado por Villar y colaboradores. (36, 37)

En la Tabla 1 se sintetiza la evidencia disponible en cuanto a la indicación de tratamiento antiparasitario en dichas etapas. (10)

Los ensayos de Sosa Estani (53) y de Andrade (15) parecieran demostrar, aunque débilmente dado el pequeño número de pacientes incorporados, la utilidad del benznidazol en dosis de 5 a 7,5 mg/kg/día durante 60 días, administrado a niños de 6 a 12 años que se hallan cursando la fase indeterminada de la enfermedad, para lograr la seroconversión negativa con pruebas de ELISA, al cabo de tres a cuatro años, aunque 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.

El ensayo de Coura (50) controlado pero no aleatorizado, también con un pequeño número de pacientes -solo 77- brinda información sobre solo 1 año de seguimiento con pobres resultados ya sea en relación con la clínica como con la serología.

El ensayo de Gianella (51) con alopurinol permite depositar expectativas con el uso de este fármaco en los estadios indeterminado y crónico.

A manera de síntesis, transcribimos las conclusiones del análisis de estos ensayos que realizáramos con anterioridad. (10) „,No hay evidencia fun-

**Tabla 1**  
**Efectos estimados para diferentes categorías de participantes y/o agentes tripanocidas sobre el xenodiagnostico expresados en odds ratio (OR)**

Población Fármacos evaluados	Estudios	Tratamiento		OR (IC 95%)
		Activo it/N	Placebo n/N	
Ninos/adultos				
Todos los fármacos evaluados	Acumulado*	46/604	71/298	0,24 (0,15-0,37)
Adultos				
Todos los fármacos evaluados	Acumulado*	44/562	54/275	0,38 (0,24-0,62)
Ninos				
BZD	Sosa-Estani	2/42	22/43	0,10 (0,04-0,27)
Ninos/Adultos				
NITRO-D	Acumulado	12/235	44/110	0,09 (0,05-0,16)
Adultos				
No NITRO-D	Acumulado"	34/369	26/188	0,68 (0,36-1,26)
Ninos/Adultos				
BZD	Acumulado	4/152	45/110	0,08 (0,04-0,16)
Adultos				
NFTMX	Coura (57)	8/83	23/67	0,22 (0,10-0,49)
Adultos				
ALOP	Acumulado *	27/215	26/188	0,74 (0,39-1,43)
Adultos				
ITRA	Apt	7/154	9/165	0,83 (0,30-2,26)

\* Simplificado del metaanálisis de Villar (36, 37) y Schapachnik (10)

BZD: benznidazol. NITRO-D: derivados nitroimidazolicos. NFTMX: nifurtimox. ALOP: alopurinol. ITRA: itraconazol.

*dada en ensayos clinicos aleatorizados de que el tratamiento con benznidazol o nifurtimox disminuya la mortalidad en la fase cronica de la enfermedad de Chagas ni que lo haga con la incidencia de miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca ni con la aparición de megavisceras. Un estudio de muy pequeñas dimensiones, que utilizó alopurinol, no tuvo como puntos finales objetivos clinicos (51) y otro ensayo clinico aleatorizado en el cual se utilizaron alopurinol e itraconazol mostrd groseros errores metodológicos por lo cual sus conclusiones no pueden ser tenidas en cuenta. (52)*

*Existiria sospecha, aunque no basada en ensayos clinicos aleatorizados sino en estudios retrospectivos de pequeñas dimensiones, de que el benznidazol podria detener en sentido favorable la evolution electrocardiografica y el deterioro clinico. (53)*

*Existe evidencia de dos estudios de pequeñas dimensiones acerca de que la prescription de benznidazol a ninos de 6 a 12 años negativiza la serologia en forma significativa al cabo de 4 años de seguimiento. (15, 54)*

#### **FUNDAMENTACION DE LA INDICACION DE TRATAMIENTO ANTIPARASITARIO EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS**

El análisis hasta aquí realizado nos permite afirmar que el tratamiento parasiticida en la en-

fermedad de Chagas, con los actuales y unicos fármacos específicos disponibles, nifurtimox y benznidazol, esta **indiscutiblemente indicado** en:

- Infección aguda vectorial y congénita, incluidas:
- Formas agudas asociadas con infección por HIV.
- Reagudizaciones producidas como consecuencia de tratamientos inmunosupresores.
- Reagudizaciones producidas postrasplante cardiaco.

Habría débil evidencia en el sentido de indicar tratamiento parasiticida en formas indeterminadas precoces, en ninos y adolescentes menores de 12 años.

No hay evidencias sustentables en las cuales fundar la indicación de **nifurtimox** o **benznidazol** en pacientes mayores de 12 años.

Esta aseveración **no es sinonimo de que no deba utilizarse algun tratamiento parasiticida** en estos pacientes si se demuestra que dicho tratamiento cumple con los requisitos que hemos mencionado anteriormente.

Deberán investigarse nuevos agentes en protocolos rigurosos, que necesariamente deberán ser multicentricos, prolongados y aleatorizados. (55) En ese sentido, investigaciones preliminares de laboratorio utilizando el inhibidor de la síntesis de ergosterol, el **posaconazol**, (56) abren fundadas expectativas para brindar un tratamiento postergado a estos postergados pacientes de nuestro continente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lugones, H. Conferencia "Dr. Salvador Mazza", Historia del Chagas agudo, en el Primer Simposio Virtual de Enfermedad de Chagas. <http://www.fac.org.ar/fec/chagas/c03lugon/c03presi.htm>
2. Freilij, H. Conferencia "Dr. Cecilio Romaiia". Chagas disease. Treatment in pediatrics patients. Primer Simposio Virtual de Enfermedad de Chagas. <http://www.fac.org.ar/fec/chagas/c08freil/c08presi.htm>
3. Camargo ME, Funayama Takeda GK. Diagnostico de laboratorio. En: Brener, Z. Y Andrade, Z. *Trypanosoma cruzi* e doenca de Chagas. Rio de Janeiro: Editora Guababara Koogan; 1979. Cap 5.
4. Schapachnik E. Enfermedad de Chagas, en el capitulo Miocardiopatias. En: Bertolasi CA. *Cardiologia clinica*. Tomo 2. Buenos Aires: Ed Intermedica; 1987.
5. Andrade ZA, Andrade SG. Patologia. Cap. 6. En: Brener ZY, Andrade Z. *Trypanosoma cruzi* e doenca de Chagas. Rio de Janeiro: Editora Guababara Koogan; 1979. Cap 6; p 206.
6. Andrade ZA, Andrade SG. Anatomia patologica: cardiopatfa chagdsica. En: Simposio International sobre Enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Parasitologia; 1972. p 85.
7. Higuchi ML y col. Correlation between *Trypanosoma cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohisto-chemical findings. *Cardiovasc Pathol* 1993; 2: 101-106.
8. Jones EM y col. Amplification of *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiopathy. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 348-357.
9. Cunha Neto E. Repensando la patogenia de la cardiopatfa cronica chagdsica en el fin del milenio. *Medicina* (Buenos Aires) 1999; 59: 496-500.
10. Schapachnik E, Freilij H, Altcheh J. Tratamiento de la enfermedad de Chagas. En: Doval HC, Tajer CD. *Evidencias en Cardiologia II*. Buenos Aires: Ed GEDIC; 2001. Cap 12, p 274.
11. Freilij H, Altcheh J. Respuesta terapeutica al nifurtimox en pacientes de edad pedidtrica con enfermedad de Chagas cronica de la ciudad de Buenos Aires. *Rev Patol Trop* 1998; 27 (Supl): 17-19.
12. Del Barco M, Streiger M, Arias E y col. Respuesta al tratamiento en ninos con infeccion chagastica cronica. *Medicina* (Buenos Aires) 1993; 53 (Supl): 78.
13. Zaidenberg M, Segovia A. Enfermedad de Chagas congenita en la ciudad de Salta, Argentina. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1993; 35: 35-43.
14. Cerisola JA. Evolution serologica de pacientes con enfermedad de Chagas aguda tratados con Bay 2502. *Bol Chil Parasitol* 1969; 24: 54-59.
15. Andrade AL, Zicker f, Oliveira RM y col. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *T cruzi* infection. *Lancet* 1996; 348: 1407-1413.
16. Rabinovich LB. El tratamiento de la infeccion chagastica cronica con el Bay 2502 (Lampit). Simposio International sobre enfermedad de Chagas. Buenos Aires, diciembre de 1972. p 277.
17. Schenone H, Concha L, Aranda R y col. Tratamiento de la infeccion chagastica cronica humana: Experiencia en Chile. Simposio International sobre enfermedad de Chagas. Buenos Aires, diciembre de 1972. p 287.
18. Neves da Silva N, Kuhn G, Cardoso dos Santos JF y col. Avaliagao da eficacia e tolerancia de um derivado nitrofurilidemico (Bay 2502) na fase cronica da doenca de Chagas. Simposio International sobre enfermedad de Chagas. Buenos Aires, diciembre de 1972. p 293.
19. Espinosa MRA. Mesa de Debate "Criterios de Cura en la Enfermedad de Chagas". Interpretation de hallazgos serologicos, parasitologicos y clinicos. Segundo Simposio International de Enfermedad de Chagas en Internet, septiembre 2002. <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/llave/md8/md801/espino.htm>
20. Cerisola JA, Rohwedder R. Comportamiento de la parasitemia y el inmunodiagnostico de la infeccion chagdsica cronica. En: Simposio International sobre Enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Parasitologia; 1972. p 271.
21. Dolle W. Sclerosing peritonitis (fibroplastic peritonitis) caused by practolol? *Internist (Berl)* 1975; 16: 335-336.
22. Varios autores. Tratamiento etiologico de la enfermedad de Chagas. Conclusiones de una consulta tecnica. OPS/OMS. Rio de Janeiro, Brasil: Fundacion Oswaldo Cruz. 23 al 25 de abril de 1998.
23. Rassi A, Lustosa ES, Carvalho MESD y col. Sensibilidades do xenodiagnostico em pacientes na fase cronica da doenca de Chagas. Resultados preliminares. *Rev Soc Bras Med Trop* 1991; 24 (Supl 1): 36-37.
24. Braga MS, Lauria-Pires L, Arganaraz ER y col. Persistent infections in chronic Chagas' disease patients treated with *anti-Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42: 157-161.
25. Manzullo E. Mesa de Debate "Criterios de cura en la enfermedad de Chagas". Terapeutica parasitocida en Chagas cronico. Segundo Simposio International de Enfermedad de Chagas en Internet, septiembre 2002. <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/llave/md8/md802/manzu.htm>
26. Rassi A, Luquetti AO, Rassi A Jr y col. Mesa de Debate "Criterios de cura en la enfermedad de Chagas". Utilization de criterios de cura en la evaluation del tratamiento etiologico del *T. cruzi*: interpretation de criterios serologicos, parasitologicos y clinicos. Segundo Simposio International de Enfermedad de Chagas en Internet, septiembre 2002. <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/llave/md8/md803/rassi.htm>
27. Chagas C. Pathogenic processes of American Tripanosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1916; 8: 3.
28. Laranja FS, Dias E, Nobrega G y col. Chagas' disease: A clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation* 1956; 14: 1035.
29. Storino R, Milei J. *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires, Argentina: Ed Mosby; 1994.
30. Malta J. *Doenga de Chagas*. Sao Paulo, Brasil: Ed Sarvier; 1996.
31. Consenso de Enfermedad de Chagas. *Rev Argent Cardiol* 2002; 70 Supl 1.
32. Schapachnik E. Enfermedad de Chagas cronica. Correlacion Rx - ECG. *Rev Argent Cardiol* 1980; 48: 256.
33. Vease cita 26. Tabla V, p 258.
34. Manzullo E, Darraidu M. Metodologia del estudio longitudinal de la cardiopatfa chagdsica cronica. *Rev Fed Argent Cardiol* 1991; 20: 113-121.
35. Mesa Taller: Evaluation de Estudios Multicentricos organizados por Comite de Chagas de la FAC. Segundo Simposio International de Enfermedad de Chagas en Internet, septiembre 2002 <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/llave/mt01/manzur.htm>
36. Villar JC, Villar LA, Marin-Neto A y col. Efficacy of trypanocidal therapy for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection: A meta-analysis. Tema fibre. Segundo Congreso Virtual de Cardiologia. <http://www.fac.org.ar/scvc>
37. Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S y col. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1):CD003463. Review.

38. Moya P. Enfermedad de Chagas congenita: Experiencia clinica. Congreso Argentino de Protozoologia y Reunion sobre Enfermedad de Chagas. Huerta Grande, Cordoba; 1984.
39. Moya PR, Paolasso R, Blanco S y col. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con nifurtimox durante los primeros meses de vida. Medicina (Buenos Aires) 1985; 45:553-558.
40. Munoz P, Thiermann E, Atlas A y col. Enfermedad de Chagas congenita sintomdtica en recién nacidos y lactantes. Rev Chil Pediatr 1992; 65: 196-202.
41. Lorca M. Conferencia "Machado Guerreiro" Congenital Chagas' disease in Chile: Incidence, diagnosis and treatment evaluation by PCR. Primer Simposio Virtual de Enfermedad de Chagas. <http://www.fac.org.ar/fec/chagas/c19lorca/cl9presi.htm>
42. Freilij H, Biancardi M. Mesa de Debate "Fonnas de transmision congenitas". Enfermedad de Chagas congenito. Segundo Simposio International de Enfermedad de Chagas en Internet, septiembre 2002. <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/have/md3/md301/freilij.htm>
43. Freilij H. Conferencia "Desafio del Siglo XXI" AIDS and Chagas' disease. Primer Simposio Virtual de Enfermedad de Chagas. <http://www.fac.org.ar/fec/chagas/cl5freil/cl5freil.htm>
44. Solari A, Saavedra H, Sepulveda C y col. Successful treatment of *Trypanosoma cruzi* encephalitis in a patient with hemophilia and AIDS. Clin Infect Dis 1993; 16:255-259.
45. Altclas J, Sinagra A, Jaimovich G y col. Reactivation of chronic Chagas' disease following allogeneic bone marrow transplantation and successful preventive therapy with benznidazole. Transpl Infect Dis 1999; 1: 135-137.
46. Riarte A, Luna C, Sabatiello R y col. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. Clin Infect Dis 1999; 29: 561-567.
47. Tomimori-Yamashita J, Deps PD, Almeida DR y col. Cutaneous manifestation of Chagas' disease after heart transplantation: Successful treatment with allopurinol. Br J Dermatol 1997;137: 626-630.
48. Jardim E, Takayanagui OM. Chagasic meningoencephalitis with detection of *Trypanosoma cruzi* in the cerebrospinal fluid of an immunodepressed patient. J Trop Med Hyg 1994; 97: 367-370.
49. Thambo S, Passalacqua W, Van Cauwelaert R y col. Chagas' disease in patients with renal transplantation. Rev Med Chil 1989; 117: 18-22.
50. Coura JR, de Abreu LL, Willcox HP y col. Comparative controlled study on the use of benznidazole, nifurtimox and placebo, in the chronic form of Chagas' disease, in a field area with interrupted transmission. I Preliminary evaluation. Rev Soc Bras Med Trop 1997; 30: 139-144.
51. Gianella A, Holzman A, Iihoshi N y col. Eficacia del alopurinol en la enfermedad de Chagas cronica. Resultados del estudio realizado en Santa Cruz, Bolivia / Efficacy of the Allopurinol in chronic Chagas disease. Bol Cient CENETROP 1997;16:25-29.
52. Apt W, Aguilera X, Arribada A y col. Treatment of chronic Chagas' disease with itraconazole and allopurinol. Am J Trop Med Hyg 1998; 59: 133-138.
53. Viotti R, Vigliano C, Armenti H y col. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: Clinical and serological evolution of patients with long-term follow-up. Am H J 1994; 127: 151-162.
54. Sosa Estani S, Segura E, Porcel B y col. Chemoterapy with benznidazol in children in undetermined phase of Chagas disease. Am J Trop Med Hyg 1998; 59: 526-529.
55. Lazdins-Helds JR. Creation de las condiciones necesarias para promover el descubrimiento y desarrollo de productos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas: Interaccion entre organizaciones publicas y privadas. Mesa de Debate 5: Tratamiento de complicaciones. Segundo Simposio International de Enfermedad de Chagas en Internet, septiembre 2002. <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/llave/md5/md502/lazdnis.htm>
56. Urbina J. Nuevas drogas en tratamiento etiologico. Mesa de Debate 5: Avances en tratamiento etiologico. Segundo Simposio Internacional de Enfermedad de Chagas en Internet, septiembre 2002. <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/llave/md5/md508/urbina.htm>