

TEMAS DE ACTUALIDAD

Experiencias en el tratamiento para la enfermedad de Chagas en niños en edad escolar de Paraguay**Experiences in the treatment of Chagas disease in school-aged children of Paraguay*****Vera de Bilbao N**

Departamento de Medicina Tropical, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay

RESUMEN

Las referencias de trabajos sobre tratamiento en pacientes con la enfermedad de Chagas en nuestro país son escasas, y en especial en el grupo etario de niños de 6 a 12 años infectados con *T. cruzi*. El Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS) llevó a cabo dos estudios de evaluación del tratamiento en niños en edad escolar tanto de zonas marginales de Asunción, como de zonas rurales. En ambos, se incluyó la evaluación basal, el tratamiento y la evaluación post-tratamiento en los niños que resultaron con serología positiva para anticuerpos anti-*T. cruzi* por IFI y ELISA a fin de cumplir con el criterio de infección. El tratamiento fue con benznidazol bajo estricta supervisión médica. Aunque no se presentó la negativización serológica en el 100% de las muestras, el panorama post-tratamiento que se obtuvo en estos niños en etapa crónica reciente de la enfermedad de Chagas fue la disminución significativa en la concentración de anticuerpos anti-*T. cruzi* y en otros, seroconversiones negativas. En el examen parasitológico se obtuvo negativización en ambos grupos y tolerancia a la medicación. Es importante destacar que con este tratamiento, se brinda la oportunidad de disminuir la aparición de lesiones cardíacas y digestivas en la edad adulta. A su vez se deben llevar a cabo acciones sostenidas de salud pública desde el nacimiento hasta la adolescencia, ya que en estas edades, se observa la mejor respuesta a los parasiticidas.

Palabras claves: Enfermedad de Chagas, niños, diagnóstico, tratamiento.**ABSTRACT**

The references about treatment of patients with Chagas disease are scarce in our country and especially in the 6-12 years age group of children infected with *T. cruzi*. The Health Sciences Research Institute (IICS in Spanish) carried out two evaluation studies about treatment of school-aged children in marginal areas of Asuncion and in rural areas of Paraguay. Both studies included a basal evaluation, treatment and post-treatment evaluation of children who had positive serology for anti-*T. cruzi* antibodies by IIF and ELISA to comply with the infection criterion. Treatment was with benznidazole under strict medical supervision. Although the serologic negativization was not observed in hundred percent of samples, the post-treatment situation of the children in recent chronic phase of Chagas disease was characterized by the significant decrease of anti-*T. cruzi* antibodies and negative seroconversion in others. In the parasitological exam, negativization was obtained in both groups and good tolerance to the drug was observed. It is important to remark that the treatment provides the opportunity of reducing the appearance of cardiac and digestive lesions in the adult phase. Also, it is essential to

*Autor correspondiente: **Dra. Ninfa Vera de Bilbao**, Departamento de Medicina Tropical, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Email: nverabilba@gmail.com

Fecha de recepción: marzo de 2013; Fecha de aceptación: octubre de 2013

carry out sustained public health actions from birth to adolescence as a better response to parasiticidal drugs is seen in these ages.

Keywords: Chagas disease, children, diagnosis, treatment.

DESARROLLO

La enfermedad de Chagas presenta dos fases: **una aguda**, que dura unos dos meses y en general es asintomática o no se diagnostica correctamente, en la cual los síntomas pueden aparecer poco después de la infección, y **otra crónica**, que en ausencia de tratamiento, dura toda la vida y en la que los síntomas pueden aparecer tras un período silente a veces de varios años. Durante la fase crónica, hasta un 40% de los casos presentan lesiones que afectan a órganos internos tales como el corazón, el esófago o el colon, y al sistema nervioso autónomo. Tras varios años de infección asintomática, entre el 20% al 30% de las personas infectadas desarrollan lesiones cardíacas, que pueden producir muerte súbita, el 5% al 10% lesiones del aparato digestivo, fundamentalmente megavisceras y los pacientes inmunodeprimidos presentan afectación del sistema nervioso central (1).

Dos fármacos constituyen la base del tratamiento de la enfermedad en la fase aguda y los primeros estadios de la crónica: el nifurtimox (Lampit[®] de Bayer) y el benznidazol (anteriormente Radanil[®] y Rochagan[®] de Roche) (2).

En la actualidad, los programas de Chagas de todo el continente dependen exclusivamente de un solo laboratorio farmacéutico que produce los comprimidos de benznidazol, el laboratorio público brasileño LAFEPE (Laboratorio Farmacêutico do Estado de Pernambuco). Recientemente, la fundación argentina Mundo Sano y el grupo farmacéutico Chemo han desarrollado una nueva versión genérica de la droga, que será manufacturada por el laboratorio argentino Elea bajo el nombre de Abarax, en tabletas de 100 mg y 50 mg. Hasta tanto no haya mayor información sobre los planes de Fundación Mundo Sano y del Grupo Chemo en cuanto a las posibilidades de suministrar el fármaco fuera de Argentina, LAFEPE continúa siendo el único productor para el resto de América Latina (3).

En cuanto a las dosis recomendadas para el nifurtimox, los pacientes de hasta 40 kg de peso deben recibir una dosis de 10 a 12 mg/kg/día. Los pacientes cuyo peso sobrepase los 40 kg deben recibir una dosis de 8 mg/kg/día. Para el benznidazol, en pacientes de hasta 40 kg de peso se recomienda 7,5 mg/kg/día y en pacientes de más de 40 kg 5 mg/kg/día (4). El nifurtimox produce efectos secundarios como inapetencia, náuseas y vómitos, pérdida de peso, trastornos del sueño y del comportamiento. El benznidazol produce dermatopatía y neuropatía periférica. Estos efectos, que en general se observan en menos del 20% de los casos, no hacen necesaria la suspensión del tratamiento. Ambos, se deben administrar en dos o tres dosis diarias por 30 a 60 días (4). Ocasionalmente, se presenta el síndrome de Stevens Johnson que requiere la suspensión de la terapia. Entre las alteraciones neurológicas se presentan polineuropatías dosis dependiente que generalmente ocurren en esquemas con altas dosis. Con las dosis habituales de 5 mg/kg/día de benznidazol (BNZ), 10-30% de los pacientes presenta algún tipo de compromiso neurológico. Estos efectos colaterales aparecen especialmente en adultos, ya que los recién nacidos y niños menores toleran mucho mejor los fármacos (2, 5).

Los niños hasta los 16 años de edad, infectados con *T. cruzi*, independiente de la vía de adquisición del mismo, están cursando el estadio indeterminado. Como es propio en esta etapa, los niños no tienen manifestaciones clínicas, alteraciones del ECG ni del ecocardiograma. Sin embargo, hay publicaciones que muestran que los niños en edad escolar, con serología reactiva, pueden tener alteraciones del ECG (6). Interesa resaltar la importancia de llevar a cabo claras y sostenidas acciones de salud pública desde el nacimiento hasta la adolescencia, ya que en estas edades se observa una mejor respuesta a los parasiticidas. Los momentos en los que se debe concentrar los esfuerzos

para su detección y tratamiento son: en los primeros 12 meses de edad para la búsqueda del Chagas Congénito y durante la edad escolar (7).

Como una síntesis de resultados en el tratamiento para la enfermedad de Chagas crónica en niños a nivel regional, que se evaluaron por cambios en la serología, en la parasitemia y en la evolución clínica, nos referiremos a: Brasil central, Andrade et al. 1997(8), con 3 años de seguimiento post-tratamiento, obtuvieron 55.8% de efectividad en conversión seronegativa de anticuerpos específicos. En el Noroeste de Argentina, Sosa Estani et al. en 1997 (9), con 4 años de seguimiento, obtuvieron un 60% de efectividad en más del 60% de los casos tratados. De la misma manera, en Bolivia, Santa Cruz, Gianella, 1998(10), con 30 días de tratamiento con benznidazol y un seguimiento de 1 a 10 años post- tratamiento, el 100% de los pacientes resultó con serología positiva y el 94 % con xenodiagnóstico negativo. En estudios llevados a cabo en Chile por Schenone, 1998(11), en niños de 0 a 10 años de edad, se trató a 105 niños con nifurtimox y a 4 con benznidazol, durante 60 días, con un seguimiento de dos años, siguiendo reactiva la serología; el xenodiagnóstico negativo en todos los casos (11).

Las referencias de trabajos sobre tratamiento en pacientes con la enfermedad de Chagas en nuestro país son escasas, en especial en el grupo etario de niños de 6 a 12 años infectados con *T. cruzi*. Así, tenemos un estudio de prevalencia realizado por el IICS de anticuerpos anti-*T. cruzi* en 953 niños en edad escolar de zonas marginales de Asunción. Entre las consideraciones éticas del estudio se contempló el tratamiento a todos los niños que resultaron positivos en la evaluación serológica por dos métodos IFI y ELISA (IgG) para anticuerpos anti-*T. cruzi* (12,13). La prevalencia detectada fue del 1,4% (13/953) de los cuales, cinco niños, con el consentimiento informado de los padres, iniciaron el tratamiento bajo estricta supervisión médica y siguiendo las directivas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) que en Reunión Internacional sobre Control de la enfermedad de Chagas llevada a cabo en Uruguay, en 1991, recomendaba enfáticamente el tratamiento en niños en edad escolar con serología positiva, por ser mayor la probabilidad de éxito terapéutico cuando el tiempo de adquisición de la infección es más corto (14).

En 1995, se inició otra evaluación del tratamiento en 20 niños en edad escolar, de 6 a 12 años, también llevada a cabo por el IICS, pero esta vez, en dos localidades del Dpto. de Paraguari, zona endémica para Chagas en nuestro país, en el marco del Programa Nacional de Control de la Enfermedad de Chagas, del Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (SENEPA), que suministró la droga para el tratamiento y con la asesoría de la Organización Panamericana de la Salud en Paraguari (15).

En ambos estudios se incluyó la evaluación basal, el tratamiento y la evaluación post-tratamiento en los niños que resultaron con serología positiva para anticuerpos anti -*T. cruzi* por IFI y ELISA, es decir dos métodos serológicos para cumplir el criterio de infección (4). El tratamiento, según el esquema recomendado, fue con benznidazol, en tabletas de 100 mg (Radanil[®], Argentina y Rochagan[®], Brasil, de Laboratorios Roche) en dosis de 5-7 mg/kg de peso en dos tomas diarias por 60 días bajo supervisión médica (16,17).

En el estudio basal se incluyeron estudios parasitológicos (parasitemia directa y xenodiagnóstico), hemograma, perfil hepático, perfil renal, evaluación clínica, electrocardiograma, ecocardiograma y radiografía de tórax. Tanto la serología como la parasitología se repitieron a los 6, 12, 18 y 24 meses post finalización del tratamiento. A fin de monitorear la aparición de efectos colaterales, entre los 10 y 20 días de iniciado el tratamiento, sobre todo en el aspecto hematológico, se realizó también un control de hemograma, en especial para verificar el número de leucocitos y plaquetas; perfiles hepático y renal, para controlar posible daño hepático y/o renal.

En el estudio basal del grupo de niños de zona endémica de Paraguari, el 15% de sus muestras presentó parasitemia directa positiva y el 55% resultó con xenodiagnóstico positivo. En la etapa basal de este estudio, tres niños, presentaron electrocardiogramas

con morfología o patrón atípico de bloqueo de rama derecha, parecidos en la forma pero no en la duración del bloqueo. La posibilidad de reinfección en los niños tratados fue controlada con el rociado residual con piretroides, a cargo del SENEPA, y la colocación de calendarios en paredes de las viviendas, a fin de detectar la aparición de triatominos en las mismas. No se observó variación entre las determinaciones hematológicas y bioquímicas, basales y las realizadas a los 20 días post tratamiento. En el post-tratamiento, se obtuvieron resultados negativos en las evaluaciones parasitológicas del 100% de las muestras. También se detectó una disminución significativa de la concentración de anticuerpos, dos años después, en 12 niños de los 20 evaluados, pues los demás, al año o dos años post tratados, migraron a otras zonas y no pudieron ser ubicados en ese tiempo. No se presentaron reacciones adversas, en general, y un niño presentó reacciones dérmicas con prurito, que retrocedió al interrumpir el tratamiento, luego se reinició con la misma dosis hasta su finalización (15). No se presentaron, así mismo, alteraciones en las determinaciones hematológicas, hepáticas, renales tanto en la etapa basal como en el post tratamiento. Así también, en cuanto a las evaluaciones cardiológicas post tratamiento, no se detectaron variaciones comparando con los resultados basales tanto de los que ya se encontraban inicialmente alterados, como de los que no presentaron variaciones (15).

El grupo de cinco niños de 6 a 12 años de edad, tratados y procedentes de zonas marginales, aunque en número escaso, fue el primero en recibir tratamiento a nivel país en fase crónica reciente de la enfermedad de Chagas. Al año post-tratamiento, un niño presentó seroconversión negativa por IFI y otro un descenso de hasta cuatro títulos de anticuerpos anti-*T. cruzi* con respecto al valor basal. A los 5 años post-tratamiento, una paciente presentó un descenso de cinco títulos de anticuerpos anti-*T. cruzi* por ELISA y cuatro títulos por IFI. A los diez años de evaluación se observó en uno de ellos, serología negativa por IFI y ELISA y en otro, en este mismo período de tiempo, una disminución de hasta tres títulos de anticuerpos anti-*T. cruzi* con respecto al valor basal. Las pruebas parasitológicas resultaron negativas en todas las etapas, tanto en la basal como en la de post-tratamiento. No se presentaron alteraciones en las evaluaciones cardiológicas ni tampoco efectos adversos de la medicación. Solo un caso, al principio del tratamiento (primera semana) tuvo un descenso moderado de leucocitos, razón por la cual se suspendió la medicación, no reiniciandola (13).

CONCLUSIÓN

A pesar de no observarse negativización serológica en el 100% de las muestras, el panorama post-tratamiento que se presentó en estos niños en etapa crónica reciente de la enfermedad de Chagas es muy alentador. La disminución significativa en la concentración de anticuerpos en algunos casos y la seroconversión negativa en otros abren la posibilidad de realizar más estudios con mayor tamaño de muestra, que permita fortalecer las conclusiones y apoyar al Programa de Control de la Enfermedad de Chagas del Ministerio de Salud de nuestro país. Adicionalmente, en el examen parasitológico se obtuvo negativización completa en ambos grupos y también se observó una buena tolerancia a la medicación, factores importantes en un esquema de tratamiento. Pero lo más importante para los niños tratados es brindarles la posibilidad de disminuir la aparición de lesiones cardíacas y digestivas a largo plazo. En el grupo de niños de zona urbana de Asunción, no se presentaron alteraciones cardiológicas en el electrocardiograma, ni en la ecocardiografía Doppler, en tanto que en el estudio basal de la zona rural en tres casos se detectó un patrón atípico de bloqueo de rama derecha. Estas alteraciones electrocardiográficas de base, probablemente son hallazgos compatibles con la edad y no tienen relación con la infección por *T. cruzi*.

A las madres de niños de zonas marginales de Asunción, se les pudo realizar la serología para Chagas, siendo todas positivas y sugiriendo así que la principal vía de transmisión en

este caso fue la congénita, pues los escolares no recibieron transfusión sanguínea y tampoco se detectó presencia de vinchucas en sus viviendas (13).

En uno de los pacientes de este grupo, se pudo determinar serología positiva de la madre y la abuela, presentándose la posibilidad de una transmisión congénita de tercera generación (13). Los niños de este grupo presentaron parasitemia directa negativa, tanto en el basal como en todas las etapas del seguimiento, no así los niños de zonas rurales, en el que un porcentaje presentó parasitemia directa y xenodiagnóstico positivo. Con respecto a éste último dato, se debe considerar que un número de pacientes chagásicos presenta parasitemia ostensible e incluye con frecuencia a niños pequeños y adultos mayores de 50 años. Finalmente, se debe considerar que la obtención de la negativización parasitológica en ambos grupos podría deberse a una disminución de la cantidad de parásitos en circulación por debajo de los niveles de sensibilidad de los métodos utilizados o de la eliminación de parásitos circulantes, pero ambas situaciones se puede atribuir al tratamiento con benznidazol (15).

El tratamiento etiológico, actúa a diferentes niveles de prevención, tales como: prevención secundaria, curando las infecciones agudas y crónicas antes que estas produzcan daño orgánico basado en el reconocimiento reciente del rol esencial del parásito en la fisiopatogenia y prevención primaria, cuando se trata principalmente de niños y la transmisión por sangre (congénita, donantes y trasplantes) (6).

El benznidazol está disponible en comprimidos de 100 mg para pacientes adultos, y para poder utilizarlo en el tratamiento infantil es necesario macerarlo y diluirlo o fraccionarlo en pequeños e imprecisos fragmentos. A fin de satisfacer esta carencia, la Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (Drugs for Neglected Diseases Initiative-DNDi) y el Laboratorio Farmacéutico de Pernambuco (LAFEPE) se unieron en el 2008 para desarrollar la primera formulación pediátrica del benznidazol, que está en su etapa final de producción industrial. El producto está destinado a pacientes de hasta 2 años y que pesen hasta 20 kilos, tiene 12,5 mg de benznidazol y es vendido a precio de costo a los países que lo necesiten. Se ha solicitado su registro sanitario a la Agencia de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA) (18).

La enfermedad de Chagas debe ser tratada siempre, en su período agudo, período crónico determinado inicial e intermedio y en el período crónico indeterminado. Sólo se exceptúan del tratamiento los cardiopatas chagásicos con *Core Bovis* o insuficiencia cardiaca terminal (2).

Además de un estrecho seguimiento médico y de las actividades de farmacovigilancia, el tratamiento se podría mejorar con medicamentos o formulaciones (por ejemplo formulaciones pediátricas, como actualmente ya está implementando el laboratorio LAFEPE) más seguras y eficaces. Hay cada vez más pruebas de que el tratamiento de los pacientes durante la fase aguda y los primeros estadios de la crónica podría evitar la morbilidad y reducir la gravedad de los síntomas (1).

A pesar de que solo existen dos medicamentos para tratar esta infección, existen evidencias que demuestran que el tratamiento en niños puede resultar en la cura parasitológica del 60% a 85% de los casos agudos, y de más del 90% de los casos de infección congénita de bebés tratados en su primer año de vida (19).

En octubre de 2011, la escasez del fármaco y la amenaza de ruptura de existencia generadas, entre otros factores, por una falta de planificación para la nueva producción por parte del Ministerio de Salud brasileño, el único proveedor a nivel mundial, obligó a Médicos Sin Fronteras (MSF) a suspender la apertura de nuevos proyectos de Chagas en Bolivia, y a reducir durante un cierto período de tiempo la realización de pruebas diagnósticas en Paraguay. Así mismo, otras organizaciones y programas gubernamentales que proporcionan tratamiento contra la enfermedad de Chagas también se han visto afectados y, hasta el día de hoy, el suministro no está asegurado en varios países. Frente a la protesta internacional y a las acciones desarrolladas por MSF, el Ministerio de Salud de Brasil, se comprometió públicamente a acelerar la producción y validación del

medicamento, así como a poner en marcha otras acciones de regulación necesarias. Durante décadas, los enfermos que padecen el Chagas han sido completamente olvidados. MSF, que trabaja en proyectos de lucha contra el Chagas desde 1999 y que actualmente desarrolla actividades en dos de los países con mayor prevalencia de la enfermedad, Bolivia y Paraguay, ha logrado demostrar que el tratamiento es posible y seguro, tanto en la fase aguda como en la crónica, si se acompaña del seguimiento médico adecuado (3).

Nuevas evidencias médicas también han demostrado los beneficios del tratamiento con benznidazol para pacientes en la etapa crónica de la enfermedad. Además, la OMS y la OPS han promovido activamente la integración del diagnóstico y tratamiento en la atención primaria de salud con el apoyo de los Estados Miembros (3).

La enfermedad de Chagas es considerada una enfermedad olvidada, ya que tanto el sector público como el privado no responden a la falta de investigación y desarrollo (I+D) de medicamentos para su tratamiento, dejando a los pacientes al margen del mercado farmacéutico mundial. Creada en julio del 2003, DNDi (Drugs for Neglected Diseases Initiative) es una iniciativa sin fines de lucro abocada a la investigación y desarrollo de medicamentos para las denominadas enfermedades negligenciadas como la enfermedad de Chagas, la leishmaniosis, la enfermedad del sueño y la malaria. Se buscan nuevos compuestos químicos eficaces que puedan ser desarrollados y transformados en nuevas opciones de tratamiento. Y mientras esos nuevos tratamientos no estén disponibles, es fundamental que se garantice la disponibilidad y la accesibilidad del único medicamento para la enfermedad de Chagas, el benznidazol, en todos los países endémicos (20).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-OMS. WHA63.20 Enfermedad de Chagas: control y eliminación. En: OMS. 63ª Asamblea mundial de la salud. Ginebra; 2010 mayo 17-21. Ginebra: OMS; 2010. p. 42-5.
2. Apt B W, Zulantay A I. Estado actual en el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Rev. Med. Chile. 2011; 139(2): 247-57.
3. Comunicado Médicos Sin Fronteras./citado 2013 abr. 15/. Disponible en: <http://www.facebook.com/pages/Chagas/110997801715>).
4. OPS, OMS. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas: Conclusiones de una consulta técnica. Rio de Janeiro: OPS-OMS; 1998.
5. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Álvarez M, Petti M, Bertochi G, et al. Side effects of benznidazole as treatment of Chagas disease: fears and realities. Expert Rev Anti Infect Ther 2009; 7: 157-63.
6. Sosa Estani S, Segura E, Porcel BM, Ruiz AM, Velázquez E, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas disease. Am J Trop Med Hyg. 1998; 59(4):526-9.
7. Freilij H, Biancardi M, Lapeña A, Ballering G, Moscatelli G, Altchen J. Enfermedad de Chagas en la edad pediátrica. En: OPS. La enfermedad de Chagas, a la puerta de los 100 años del conocimiento de una endemia americana ancestral. Washington: OPS; Fundación Mundo Sano; 2007. P.65-75. Publicación monográfica 7.
8. Andrade ALSS, Zicker. Efficacy of Benznidazol treatment in Trypanosoma cruzi infected children: a Randomized double blind clinical trial conducted in central Brazil. Revista de Patología Tropical. 1998; 27(supl):01-4.
9. Sosa Estani S, Segura EL. Eficacia y tolerancia de la quimioterapia con benznidazol en niños infectados con Trypanosoma cruzi, en fase indeterminada de la enfermedad de Chagas, 48 meses de seguimiento. Revista de Patología Tropical. 1998; 27(supl):05-10.
10. Gianella A. Tratamiento de la enfermedad de Chagas. La experiencia de CENETROP. Revista de Patología Tropical. 1998; 27(supl):25-7.
11. Schenone H. Tratamiento etiológico en la fase crónica de la enfermedad de Chagas en niños de Chile. Revista de Patología Tropical. 1998; 27(supl):33-4.
12. Vera N, Maldonado M, Yaluff G, Simancas L, Rojas de Arias A. Seroprevalence and socio-cultural Conditionants of Chagas disease in school aged children of marginal zones of Asunción. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 1998; 31:347-53.

13. Vera de Bilbao N, Elias E, Martinez J, Carpinelli de Tomassone M, Torres S, Sosa L, Diaz V. Evolución serológica y parasitológica post-tratamiento de pacientes con enfermedad de Chagas crónica reciente. Mem Inst Inv Cienc Salud.2006.Vol 2(1):5-10.
14. PAHO/MSP. Taller internacional sobre el control de la enfermedad de Chagas. Montevideo: Ed. CONICYT; 1991.
15. Vera de Bilbao N, Samudio M, Schinini A, Acosta N, López E, González N, et al. Evaluación a 24 meses post-tratamiento con benznidazol en niños de 6 a 12 años infectados con *Trypanosoma cruzi*. Revista de Patología Tropical. 2004. 33(3):301-12.
16. Rassi A, Luquetti A. Therapy of Chagas disease. En: Wendel S, Brener Z, Camargo M E, Rassi A. Chagas disease (American Trypanosomiasis): Its impact on transfusion and clinical medicine. Sao Paulo: International Society of Blood Transfusion; 1992. p.237-47.
17. Ferreira HO. Tratamiento de la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas con Nifurtimox y Benznidazol. Rev Soc Bras Med Trop. 1990; 23:209-11.
18. DNDi: Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas. Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas. Informativo /Internet/. 2011 Agosto /citado 2013 abr. 15/; (1):1-12. Disponible en: http://www.dndial.org/images/stories/pdf/informativo_plataforma_esp_1.pdf.
19. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: A systematic review. JAMA 2007; 298(18): 2171-81.
20. Zackiewicz C. Tratamiento: realidad, dudas e perspectivas. En: La enfermedad de Chagas, a la puerta de los 100 años del conocimiento de una endemia americana ancestral. Sao Paulo: Fundación Mundo Sano; 2007. p. 231-7. Publicación monográfica 7.OPS/CD/426-06.