

ESTUDIO DE INTERVENCION EN LA EVOLUCION NATURAL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

EVALUACION DEL TRATAMIENTO ANTIPARASITARIO ESPECIFICO

Estudio retrospectivo -prospectivo de terapéutica antiparasitaria

Rafael R. Gallerano

Raúl R. Sosa

Cátedra de Medicina I. Universidad Nacional de Córdoba.
Servicio de Clínica Médica Hospital Córdoba

Resumen

En este estudio se presenta la experiencia terapéutica intervencionista comparativa de Benznidazol, Nifurtimox y Allopurinol, en un seguimiento prospectivo a largo plazo valorando las respuestas de la parasitemia, serología específica y evolución de las manifestaciones clínicas y complementarias de la enfermedad en 535 chagásicos crónicos (44,5%), mientras que 668 no recibieron tratamiento. El estudio se realizó entre Abril de 1984 y Abril de 1994 en pacientes con o sin cardiopatía, del Hospital Córdoba y de la Dirección de Salud Estudiantil, Universidad Nacional de Córdoba (U.N.C.) de los cuales recibieron **Allopurinol** 309 pacientes, **Benznidazol** 130 pacientes y **Nifurtimox** 96 pacientes, a dosis habituales para Benznidazol y para Nifurtimox, mientras que con Allopurinol se realizó un estudio de la evaluación de la dosis-respuesta, con un tiempo de seguimiento postterapéutico promedio de 55.6 meses (D.S. = \pm 57 m.). Los parámetros de comparación fueron las características clínicas iniciales, la serología cualitativa y cuantitativa para Chagas; xenodiagnóstico pretratamiento, compliance al tratamiento, duración del mismo, efectos adversos, abandono del tratamiento, tiempo de seguimiento longitudinal postratamiento hasta la última evaluación clínico- complementaria, características clínicas al final del período de seguimiento; serología cualitativa y cuantitativa para Chagas luego del tratamiento; xenodiagnóstico postratamiento.

Se observó una prevalencia de Alteraciones. Electrocardiográficas en el ECG de reposo de la primera evaluación complementaria en 76 de los 535 «**Tratados**» y en 225 de los «**No Tratados**», siendo mucho mayor la pro-

porción de anormalidad electrocardiográfica en los «**No Tratados**». ($P = 0.000000$).

Luego de finalizado el período de seguimiento, se consideró haber encontrado evidencias de progresión del daño miocárdico en 120 pac. «**No Tratados**» y en 31 «**Tratados**». (17.9% y 5.8% respectivamente.). ($P = 0.0000000$). Las complicaciones en el transcurso de la evolución se comprobaron en 113 de los «**No Tratados**» y en 19 de los «**Tratados**», (16.9% y 3.5%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. ($P = 0.0000000$). La mortalidad en el transcurso de la evolución se comprobó en 37 de los «**No Tratados**» y en 7 de los «**Tratados**», (5.5% y 1.3%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. ($P = 0.00019$).

El fármaco de mejor tolerancia y el que presentó menor incidencia de abandonos terapéuticos fue el Allopurinol. Los porcentajes de negativización del xenodiagnóstico fueron del 72.5% para el Allopurinol, del 76.4% para el Benznidazol y 76.5% para el Nifurtimox (diferencias no significativas).

Al año y a los dos años de terminado el tratamiento se realizó serología titulada mediante los test de Inmunofluorescencia y de Hemoaglutinación Indirecta, obteniéndose diferencias de significación estadística con las tres drogas, en relación a no tratados, siendo menores los títulos serológicos obtenidos luego del tratamiento con Benznidazol y Nifurtimox que con Allopurinol. ($P = 0.0042$ y $P = 0.00039$, respectivamente).

Luego de finalizado el período de seguimiento, se consideró haber encontrado evidencias de Progresión del daño Miocárdico en 120 pac. «**No Tratados**» y en 31 «**Tratados**».

(17.9% y 5.8% respectivamente.). (P = 0.0000000). Las Complicaciones en el transcurso de la evolución se comprobaron en 113 de los «**No Tratados**» y en 19 de los «**Tratados**», (16.9% y 3.5%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (P=0.0000000). La Mortalidad en el transcurso de la evolución se comprobó en 37 de los «**No Tratados**» y en 7 de los «**Tratados**», (5.5% y 1.3%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (P = 0.00019).

La mayor proporción de Progresión de la Cardiopatía, Complicaciones, Mortalidad General y Mortalidad Atribuible en «**No Tratados**» (sobre todo en mayores de 30 años), significativa tanto para pacientes infectados como con cardiopatía leve, establece la posibilidad de detener o demorar el curso mórbido de la Cardiopatía Chagásica Crónica, especialmente importante en estos últimos donde el proceso patogénico parece acelerado en relación a los anteriores.

Se consideró a la negativización de la parasitemia y a la disminución de títulos de la serología específica como parámetros de eficacia del tratamiento y a la detención de la progresión o la disminución de la incidencia de nuevos casos de Cardiopatía Chagásica Crónica como el verdadero beneficio de la terapéutica antiparasitario en la Enfermedad de Chagas.

Se concluye que cuanto más precozmente se instaure el tratamiento antiparasitario específico, aumentan las posibilidades de que este sea efectivo, así como también aumentan las probabilidades de prevenir o disminuir la incidencia de cardiopatía en infectados crónicos o de detener su evolución y disminuir su morbimortalidad en los pacientes con cardiopatía ya instalada.

Palabras Claves: Enfermedad de Chagas, terapéutica antiparasitaria, prevención, miocardiopatía.

Abstract

In this study is presented the comparative therapeutical experience comparing the **Allopurinol**, **Benznidazol** y **Nifurtimox**, in a prospective following in a long term, considering the responses to the parasitemia, specific serology and evolution of the clinic manifestations and complementaries in the 535

chronic chagasic cases (44,5%), instead of 668 patients who did not get any treatment (1203 chagasic cases followed for more than 5 years average). This study was done between April 1984 and April 1994 in patients with and without cardiopathy, in the Córdoba Hospital and the Salud Estudiantil Dirección, Universidad Nacional de Córdoba (U.N.C.); from them, 309 patients were given **Allopurinol**, 130 were given **Benznidazol**, and 96 were given **Nifurtimox**, with usual doses of Benznidazol and Nifurtimox, but with Allopurinol it was made an study evaluating the answering-doses, with a following time of postoperative average of 55,6 months (D.S.=+ - 57m.) The comparative parameters were the starting clinic characteristics, the qualitative and quantitative for Chagas, the pre-treatment xerodiagnostic, the treatment fulfilment, the treatment duration, the adverse effects, the treatment abandon, the time of posttreatment longitudinal following till the last clinic-complementary evaluation, the clinic characteristics at the end of the following period; quantitative and qualitative serology for Chagas after the treatment, and post-treatment xerodiagnostic .

It was observe a prevalence of Electrocardiographic Changes in the ECG in rest, in the first complementary evaluation in 76 of the 535 "**Treated**" and in the 225 "**No-treated**" patients, being Electrocardiographic abnormality proportion much more in the "**No-treated**" patients (P = 0.000000).

After the end of the following period it was thought to have been found **Miocardic Damage Progression** in 120 patients "**No-treated**" and in 31 "**Treated**" patients (17,9% and 5,8% respectively) (P=0.0000000). The complications in the evolution course were proved in 113 of the "**No-treated**" and in 19 of the "**Treated**" patients (16,9% and 3,5%, being this a statistically significant difference (P = 0.0000000). The mortality along the evolution was proved in 37 of the "**No-Treated**:" patients and in 7 of the "**Treated**" patients (5,5% and 1,3%), being this a statistically significant difference (P = 0.00019).

The most tolerated drug and the one with the least incidence of therapeutic abandons was the **Allopurinol**. The xerodiagnostic negativization percentages were 72.5% for **Allopurinol**, 76.4% for **Benznidazol** and 76.5% for **Nifurtimox** (non-significant differences).

A year and two years after the end of the treatment was made a titled serology with the Immunofluorescence and Indirect Hemoagglutination Tests, getting significant statistical differences between the three drugs, resulting lower the values obtain after the treatment with Benznidazol and Nifurtimox than with Allopurinol ($P = 0.0042$ and $P = 0.00039$), respectively).

The biggest proportion of Progression in the Cardiopathies, Complications, General Mortality and Attributed Mortality in "No Treated" (specially in older than 30 years) significant both for infected patient and slight cardiopathy, stabilises the possibility of stopping or reducing the morbid course of the Chronic Chagasic Cardiopathy, specially relevant in the formers, where the pathogenic process seems to be accelerated related to the latters

The negativation of the parasitemia and the parasitemia and the tittle disminution of the specific serology like effectiveness treatment parameters, and the stopping in the progression or dissemination of the incidence in new cases of Chronic Chagasic Cardiopathies were considered to be the real benefit of the antiparasitic therapeutic in the Chagas Disease.

As a conclusion, it is thought that the further the instauration of the specific antiparasitic treatment the more the possibilities of efectiviness, as well as the increase in the probabilities of preventing or reducing the incidence of cardiopathy in cronic infected, or to stop its evolution and reduce its morbimortality in patients with already installed cardiopathy.

Key Words: Chagas' disease, antiparasitic therapy, prevention, miocardiopathy

Introducción

En el Estado de Salud Mundial del reporte 1995 de la O.M.S., se establece que la Enfermedad de Chagas (E.de Ch.), afecta a 17 millones de personas en 21 países latinoamericanos, causando anualmente unas 40.000 muertes y 400.000 enfermedades cardíacas y digestivas. (1).

Según estimaciones de 1990, se destaca como la enfermedad tropical mas frecuente

en América Latina, con 90 millones de personas expuestas en áreas endémicas, calculándose infectadas 24 millones con un 25% de cardiópatas entre ellos. (6 millones de Cardiópatas Chagásicos). (2).

Esta enfermedad se extiende entre los paralelos 40 grados de latitud norte y 45 de latitud sur, en directa relación con la distribución geográfica de sus principales triatomíneos vectores. (3,4).

En Argentina se calculan 3 millones de infectados y 750.000 Cardiópatas Chagásicos. (5).

La prevalencia de la enfermedad en Argentina en 1980 fue de 9,3%, estimándose una incidencia anual de 63.888 casos por año. (6).

En áreas endémicas, la prevalencia de la Miocardiopatía Chagásica Crónica (M.Ch.C.), es mayor que la de las Miocardiopatías de origen desconocido. (7).

Solo la presencia de Miocardiopatía Chagásica Crónica, determinada con la presencia de un ECG anormal, eleva la mortalidad en pacientes con serología positiva en relación a los con serología negativa para Chagas, para todas las edades consideradas. (8).

La infección aguda muchas veces pasa desapercibida, la enfermedad evoluciona largamente a los períodos intermedios y crónicos, ignorando el paciente por años su padecimiento. (9,10).

En áreas endémicas poblaciones de infectados chagásicos sin Cardiopatía progresan a la forma Miocardiopática en un 3% por año. De todos modos la sobrevida y pronóstico es mucho mejor en los de diagnóstico inicial sin Cardiopatía, es decir durante la etapa intermedia, que cuando ya presentan signos de M.Ch.C. en el momento del diagnóstico. (11).

Estudios longitudinales han demostrado que pacientes en la etapa intermedia de la enfermedad desarrollan en el curso de 10 a 20 años Miocardiopatía de diverso grado de severidad en un 20 a 30% de los casos, y Megacolon o Megaesófago en un 8 al 10%. (12). En ocasiones se asocian ambas manifestaciones. (13,14,15).

Madoery J.R. y col. (16), en Córdoba realizaron un seguimiento de 100 pacientes infectados sin Cardiopatía, encontrando una incidencia de alteraciones del ECG a los 5 años del 25% y a los 10 años del 48%.

La Muerte Súbita en el chagásico es otra complicación que algunos pacientes sufren en forma imprevista (17), incluyendo aquellas formas de muerte en que el evento se desarrolla en pocas horas en un paciente que por sus condiciones hemodinámicas era previsible que ocurriese. (18). Se clasifican así en Muerte Súbita Esperada e Inesperada (19), siendo la forma Inesperada menor al 20% de las muertes súbitas. (20).

Se señala que la Muerte Súbita Inesperada es muy infrecuente en la M.Ch.C., ya que puede predecirse si el paciente presenta los llamados Factores de Riesgo de Mortalidad que son: Bloqueo Trifascicular, Fibrilación Auricular, Dilatación Biventricular, Baja Fracción de Eyección, Arritmias Ventriculares Severas y Aneurisma Apical. (21,22).

Diversos investigadores han encontrado una disminución de la expectativa de vida en los chagásicos en relación a la población general, en especial en aquellos que tienen anomalía electrocardiográfica. (23). La causa de la muerte en la E.de Ch. se asocia con frecuencia a Insuficiencia Cardíaca, Arritmia Ventricular y Tromboembolia Pulmonar o Periférica. (24).

A pesar de todo lo que se conoce y se ha escrito sobre la enfermedad quedan aún muchas dudas sobre los factores que contribuyen o previenen el desarrollo de la M.Ch.C..

Mucho se ha dicho desde la descripción inicial de la E.de Ch. por ilustres investigadores, Carlos Chagas (25 al 29), Cecilio Romagna (30), Salvador Mazza (31,32) y Miguel Eduardo Jorg (33,34), solo para nombrar algunos de los pioneros que vivieron en un contexto social y en una época distintos a los actuales.

En la E.de Ch. no solo intervienen los protagonistas de la cadena de transmisión sino también aspectos epidemiológicos, demográficos, culturales, ecológicos y los cambios que introduce el hombre en el curso natural de la infección. (35,36).

Pero ya no hay que describir a la E.de Ch. al lado de un rancho. Ahora el «Chagas» viaja en avión y llegó a las grandes ciudades del mundo.

Las migraciones internas en Argentina, desde áreas rurales a las grandes ciudades, han

urbanizado la endemia. En 1987, el Instituto Fatale Chaben informó una prevalencia de serología positiva para E.de Ch. en la Provincia de Buenos Aires, en el 4% de los donantes de bancos de sangre y en el 3.2% de los exámenes de pre-conscriptos. (37,38).

La prevalencia de serología positivas para Chagas en los Bancos de Sangre oficiales de la Provincia de Córdoba fue de 11,7% en 1987 y 5,7% en 1992. (39).

En un estudio de donantes de sangre realizado en Goianna, Brasil, (40), se estableció que el antecedente de haber donado previamente sangre no aseguraba menor probabilidad de serología positiva para Chagas, y que había mayor prevalencia de positivos entre aquellos pacientes de escaso ingreso económico y nivel educativo bajo que vivían en zonas rurales de área endémica.

Las condiciones habitacionales y las políticas de desarrollo social del sector son los principales factores en la transmisión y convivencia humano-vectorial. (41).

El concepto de que el paciente chagásico vive en un área semiselvática, marginada, subdesarrollada, sin planes socioeconómicos o sanitarios, habitando ranchos, infestados de vinchucas, cohabitando con animales domésticos y peridomésticos, (42), debe cambiar dada la urbanización de los infectados, que migran a centros poblacionales desarrollados en busca de salidas laborales más efectivas.

Es probable que debido a las migraciones y a la falta de un contexto epidemiológico típico la enfermedad sea subdiagnosticada en países desarrollados donde la vehiculización del Trypanozoma Cruzi (T. Cruzi) se realiza a través de la sangre de los pacientes infectados. (43,44).

Ahora se debe considerar al Chagas en los diagnósticos etiológicos de las Miocardiopatías en cualquier región del mundo, tenerla en cuenta como posible causa de infección oportunista en pacientes inmunodeprimidos, transmisión por transfusión de sangre y transplacentaria, con mayor frecuencia relativa que en épocas pasadas, en relación a un decremento de las formas de transmisión vectorial. (45).

El riesgo de transmisión del T. Cruzi por transfusión sanguínea está en relación con la

frecuencia de las transfusiones recibidas por un mismo paciente, la prevalencia de la infección en la zona geográfica, la disponibilidad y control de sistemas de diagnósticos eficientes que permitan detectar la infección en la sangre donada. (46).

Los más susceptibles a sufrirla son los hemofílicos, los inmunosuprimidos terapéuticos y los inmunodeprimidos por HIV, en los que se registra un empleo notable de transfusiones. (47)

Se destaca además que la infección aguda puede tener un curso agresivo en casos de infección transplacentaria, infección postransfusional o en pacientes inmunocomprometidos. (48,49).

En las ciudades de países endémicos cobra importancia esta enfermedad por la posibilidad de superinfección y reactivación de una enfermedad crónica en casos de inmunodepresión adquirida, con desarrollo de una meningoencefalitis o de granulomas encefálicos de origen chagásico. (50,51,52).

En pacientes con SIDA, la exacerbación de la E.de Ch. afecta principalmente al sistema nervioso central, con meningoencefalitis y a veces verdaderas masas tumorales de células gliales (macrófagos), cargadas de amastigotes. (53,54).

Las lesiones cerebrales o meníngeas o las miocarditis reagudizadas pueden presentarse no solo en pacientes con SIDA sino además en inmunosuprimidos por trasplante renal o cardíaco, inmunodeprimidos con Leucemia Aguda, etc. (55,56).

En Argentina la tasa de seroreactividad en mujeres embarazadas varía de 4 al 33%. (57,58). El pasaje transplacentario del parásito refleja una tasa de infección del 0,5 al 3,5% de los niños nacidos de madre chagásica. (59,60,61).

Es cierto que se debe considerar al Chagas una enfermedad social, (62), pero no ha pasado de moda y nos toca a todos de algún modo.

Uno de los instrumentos básicos de la lucha debe ser la educación, (63), basada en el conocimiento epidemiológico sobre las características regionales de la E.de Ch. en la población y sus infectados, remarcando la necesidad de profundizar más sobre los factores determi-

nantes, predisponentes o que prevengan el desarrollo del daño crónico más importante: La Miocardiopatía Chagásica Crónica.

Uno de los eslabones más importantes de la cadena epidemiológica es **el individuo infectado**.

El tratamiento antiparasitario del paciente chagásico crónico en aquellos asintomáticos u oligosintomáticos se justifica a los fines de intentar desparasitar a pacientes infectados que pueden ser futuros donantes de sangre o de órganos para trasplantes.

También a aquellos que tras un inmunocompromiso por diversas causas podrían sufrir una diseminación y/o reagudización del cuadro infeccioso.

Tratando a la mujer chagásica antes del embarazo se logra en alguna medida prevenir la posibilidad de Chagas congénito en sus futuros hijos.

Pero sin lugar a dudas el propósito más buscado es el de prevenir el desarrollo de enfermedad crónica en pacientes infectados, especialmente la Miocardiopatía Chagásica Crónica.

Estado actual de la quimioterapia en la Enfermedad de Chagas A pesar de sus elevados porcentajes de reacciones adversas, se coincide en aceptar a las drogas Benznidazol y Nifurtimox como indicados en la infección chagásica aguda. (64).

En la E.de Ch. Crónica, estos compuestos se utilizan cada vez con menor frecuencia a partir de la década del 80 y aún se duda que sean capaces de producir la cura parasitaria a pesar de índices de negativización del xenodiagnóstico (Xd.) cercanos al 70%. (65).

El Nifurtimox ha dejado de producirse a partir de 1990, y ambos fármacos han desaparecido del stock habitual de las farmacias en casi todos los países endémicos. En la Ciudad de Córdoba, uno de los centros urbanos endémicos más importantes de Argentina, no se ha podido adquirir ninguno de estos medicamentos en plaza a partir de 1991, contándose con la posibilidad de solicitar a droguerías o al laboratorio fabricante envases hospitalarios a través de entidades oficiales, por lo que la búsqueda de nuevas perspectivas terapéuticas parece ser el único camino posible.

Existen algunas experiencias in vitro con Gossipol, inhibidor de la motilidad espermática, (66), y en animales infectados por T. Cruzi con el Ketoconazole, de reconocidos efectos antimicóticos. (67). Hasta la fecha no se han comunicado resultados sobre seres humanos con estas drogas.

Basándose en diferencias biológicas y metabólicas entre la célula humana y el T. Cruzi, (célula huésped y parásito), se buscan productos citotóxicos para este hemoflagelado, que sean inocuos para el hombre, siendo variadas las líneas en desarrollo. (68,69,70).

Una de las más investigadas es la de los análogos de las purinas, teniendo en cuenta algunas diferencias bioquímicas, como por ejemplo la carencia de síntesis de novo de purinas y de la enzima Xantino Oxidasa (X.O.) en los parásitos hemoflagelados. (71).

Uno de los puntos de ataque más investigados ha sido la diferencia entre la célula huésped y estos parásitos en cuanto al metabolismo de las purinas y la síntesis de los ácidos nucleicos en el parásito intracelular. (72,73).

La carencia de X.O. en los parásitos hemoflagelados fue relatada por primera vez en 1977, (74), inicialmente en distintas especies de leishmanias, para luego encontrar esta misma diferencia genética entre la célula humana y el T. Cruzi. (75).

La evidencia más fuerte de la actividad antiparasitaria de un fármaco es la conversión del Xd. positivo a negativo en pacientes tratados y a su vez es la más precoz en manifestarse. Por ello es que suele ser utilizado como control de la eficacia terapéutica tanto en chagásicos agudos como crónicos.

Cabe destacar las numerosas dificultades que tienen los estudios de seguimiento prolongado y con una técnica cruenta como lo es el Xd.. (76).

Fundamentos del tratamiento antiparasitario en el paciente chagásico crónico A pesar de las dificultades mencionadas se considera que el tratamiento del paciente chagásico crónico se justifica con las siguientes intenciones:

- Combatir un importante eslabón de la cadena epidemiológica: el Individuo Infectado.
- Disminuir la incidencia del Chagas Post-transfusional.
- Prevenir la posibilidad de Chagas Congénito.
- Prevenir la diseminación y/o reagudización del cuadro infeccioso en casos de inmunodepresión.
- Prevenir el desarrollo de M.Ch.C. u otras manifestaciones crónicas en pacientes infectados.
- Contar con un arma antiparasitaria en caso de trasplantes de órganos.

La E.de Ch. es básicamente una enfermedad relacionada con el subdesarrollo, con distribución en toda latinoamérica. Debido a que muchos de los habitantes de estas áreas han emigrado y la tendencia de la comunidad a concentrarse en las grandes ciudades, ocurre una «urbanización» de la endemia y la elevación porcentual de la forma de transmisión transfusional en relación a la vía vectorial.

Esto ha comenzado a ocasionar problemas en áreas no endémicas, (49), donde en general no se cuenta con los recursos técnicos para el diagnóstico serológico o parasitológico, tornándose improbable la prevención primaria.

Cobra así mayor trascendencia el contar con una terapéutica eficaz para realizar la prevención secundaria.

Como consecuencia de estos conceptos, se continúa investigando en todo el mundo diversas sustancias que tengan efectos antiparasitarios y que sean inócuas para el ser humano. (77).

En este estudio se presenta la experiencia terapéutica intervencionista comparativa de Benznidazol, Nifurtimox y Allopurinol, en un seguimiento prospectivo a largo plazo valorando las respuestas de la parasitemia, serología específica y evolución de las manifestaciones clínicas y complementarias de la enfermedad en chagásicos crónicos.

Materiales y Métodos

A partir de Abril de 1984 se comenzó un estudio de seguimiento de la evolución de la E.de Ch. en pacientes infectados con o sin cardiopatía según hubiesen recibido tratamiento antiparasitario específico con Allopurinol, Benznidazol o Nifurtimox. Se comparó la evolución de la Enfermedad con aquellos que no recibieron tratamiento específico. (668 pacientes).

Los pacientes incorporados en este estudio como «Tratados» fueron aquellos que en algún momento de su vida, realizaron tratamiento antiparasitario, después de confirmada su infección con pruebas serológicas varias y hasta Abril de 1994.

Las dosis utilizadas fueron las habituales para Benznidazol y para Nifurtimox mientras que con Allopurinol se realizó un estudio de la evaluación de la dosis-respuesta.

Recibieron Allopurinol 309 pacientes, Benznidazol 130 pacientes y Nifurtimox 96 pacientes.

Entre los que recibieron Allopurinol, la dosis diaria utilizada fue de 300 mg. en una sola toma durante 60 días en 8 pacientes, 600 mg. repartidos en 2 tomas diarias de 300 mg. cada 12 hs. durante 60 días en 143 pacientes, y 900 mg. repartidos en 300 mg. cada 8 hs. durante 60 a 100 días, en 158 pacientes.

La dosis diaria de Benznidazol fue de 4 a 8 mg./kg. de peso al día durante 45 a 60 días.

La dosis diaria de Nifurtimox fue de 10 mg./kg. de peso al día durante 45 a 60 días.

Se valoró en Tratados y No-tratados el tiempo de seguimiento longitudinal, en algunos casos en forma retrospectiva-prospectiva y en otros únicamente prospectiva.

Los parámetros de comparación fueron las características clínicas iniciales (Edad en el momento de la primera serología, Sexo, Síntomas clínicos, E.C.G., TeleRx de tórax de frente); la serología cualitativa para Chagas, en algunos también la serología cuantitativa para Chagas Machado-Guerreiro (M.G.), Test de Hemoaglutinación Indirecta (H.A.I.), y Test de Inmunofluorescencia (T.I.F.), en algunos el xenodiagnóstico pretratamiento, la compliance

al tratamiento, la duración del mismo, los efectos adversos, el abandono del tratamiento, el tiempo de seguimiento longitudinal postratamiento hasta la última evaluación clínico- complementaria, las características clínicas al final del período de seguimiento (Síntomas clínicos, E.C.G., TeleRx de tórax de frente); la serología cualitativa para Chagas, en algunos también la serología cuantitativa para Chagas (H.A.I.- T.I.F.) luego del tratamiento; en algunos el xenodiagnóstico postratamiento.

Se definió como paciente «Tratado» a aquel que en algún momento de la infección inició un Tratamiento Antiparasitario Específico, aún cuando no lo terminase.

Se definió como **Tratamiento Antiparasitario Efectivo** a aquel que fue completado por el paciente y que además en la evaluación postterapéutica el xenodiagnóstico postratamiento inmediato resultó negativo y/o la serología cuali-cuantitativa evidenció una disminución significativa y/o negativización.

Se definió como **Tratamiento Antiparasitario Inefectivo** a aquel que no fue completado por el paciente o que completado, en la evaluación postterapéutica, el xenodiagnóstico postratamiento inmediato resultó positivo y/o la serología cuali-cuantitativa no evidenció una disminución significativa y/o negativización.

Se utilizó el test «T de Student», el test del «Chi Cuadrado», el test de «Análisis de la varianza» según estuviese indicado. (78).

En casos de pruebas no paramétricas se utilizó el Test de Wilcoxon para las variaciones de los resultados de las pruebas o valores finales en relación a los iniciales de cada paciente, o el Test U de Mann-Whitney para comparar la incidencia porcentual o el porcentaje de modificaciones en el seguimiento entre distintos grupos.

Para el chequeo de reacciones adversas se utilizó el test de probabilidades exactas de Fisher. (79)

En todas las pruebas el nivel de significación estadística aceptado es de menos del 5% de probabilidad de intervención del azar para las diferencias encontradas entre Tratados y No Tratados.

Resultados

Descripción de la población estudiada y resultados Fueron estudiados 1203 pacientes de los cuales solo recibieron tratamiento antiparasitario 535 pacientes. (44.5%).

Características de los pacientes «no tratados» (668 pacientes.) En total 668 pacientes no recibieron tratamiento antiparasitario específico para Chagas.

Entre los pacientes «No Tratados» el 63.6% era del Hospital Córdoba y el restante 36.4% de la Dirección de Salud Estudiantil, U.N.C..

La edad promedio fue de 36.6 años. (D.S. = +- 15 años).

El 42.7% tenía menos de 30 años. Agrupados por edad, tenían menos de 25 años 192 pacientes, (28.7%); entre 25 y 49 años 332, (49.7%); y 50 o más años 144, (21.6%).

El 76.4% fue seguido longitudinalmente por menos de cinco años, y el restante 23.6% por cinco o más años. El tiempo promedio de seguimiento longitudinal fue de 70 meses. (D.S. = +- 78 m.).

Perteneían al sexo femenino 355 pacientes, (53.1%) y al masculino 313. (46.9%).

El 60% fue derivado por Estructuras Preventivas, (401 pac.) y los 267 restantes, (40%), por Estructuras Asistenciales.

Al momento de la primera consulta había tenido Contacto Vectorial Frecuente el 83.2% de los pacientes.

El 66.3%, (443 pacientes), tenía ECG normal y el 33.7%, (225 pacientes), tenía anomalía electrocardiográfica persistente en su primer ECG de reposo. Por lo tanto fueron considerados como Infectados 443 pacientes, (66.3%); como Cardiopatas Leves 107, (16%); como Cardiopatas Moderados 57, (8.5%); y como Cardiopatas Severos los restantes 61 pacientes (9.1%).

Realizaron xenodiagnóstico 439 pacientes, resultando positivos en 93 de los mismos. (21.2%). A 21 pacientes con xenodiagnóstico positivo se les repitió xenodiagnósticos seriados cada tres meses hasta un total de cinco o hasta repetir un resultado positivo. En la primera

repetición del xenodiagnóstico 4 de ellos resultaron negativos, (19%). Con la repetición del estudio, luego de seis xenodiagnósticos seriados ninguno de ellos persistía con resultados negativos.

En el transcurso del seguimiento se observó Progresión de las manifestaciones electrocardiográficas en 113 de los 668 «No Tratados», (16.9%). Se verificó Progresión Radiológica en 59 pacientes, (2.4%) y una Progresión Clínica Sintomática en 57 pacientes. (8.5%). En total la Progresión de la Cardiopatía se comprobó en 120 pacientes. (18%).

No se constató negativización espontánea de la serología específica en ningún paciente no tratado.

En 113 de los 668 pacientes se presentaron complicaciones en el transcurso de su evolución. (16.9%).

En orden de frecuencia las causas de complicación fueron la Internación por Insuficiencia Cardíaca y Arritmias en 38 pacientes, la Internación por Taquiarritmias o Arritmias ventriculares severas en 27, la Internación por Bradiarritmias y colocación de Marcapasos definitivos en 22, la Internación con diagnóstico de Accidente Vascular Encefálico Embólico o Tromboembolismo Pulmonar en 13 pac., y otras internaciones con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca Descompensada en 6, con diagnóstico de Fecaloma en 3, con diagnóstico de Paro Cardio Respiratorio con resucitación posterior en 3 y la Intoxicación Medicamentosa con Digitálicos en 1 pac..

En un 5.5%, (37 pac.) se comprobó su muerte, atribuyéndose a la E.de Ch. la causa del deceso en 29 de los mismos. (4.3%).

En orden de frecuencia las causas de Muerte registradas en sus respectivos certificados de defunción fueron la Insuficiencia Cardíaca Descompensada y Arritmias en 15 pacientes, la Insuficiencia Cardíaca Descompensada por Miocardiopatía Chagásica complicada con otra enfermedad especialmente pulmonar en 9, otra causa de Mortalidad no atribuible a la E.de Ch. en 6, Paro Cardiorespiratorio durante el curso de una internación por Arritmias Ventriculares Severas en 3, Muerte Súbita en 2 e Infarto Agudo de Miocardio en 2 pacientes.

Características de los pacientes tratados: (535 pacientes). Entre los pacientes «Tratados» el 37.6% era del Hospital Córdoba y el restante 62.4% de la Dirección de Salud Estudiantil, U.N.C..

El 63% tenían menos de 30 años. Agrupados por edad, tenían menos de 25 años 248 pacientes, (46.4%), entre 25 y 49 años 245, (45.8%) y más de 50 años 42 (7.9%).

El 54.1% fue seguido longitudinalmente por menos de cinco años, y el restante 45.9% por cinco o más años.

Pertenecían al sexo femenino 257 pacientes, (48%) y al masculino 278. (52%).

El 79.3% fue derivado por Estructuras Preventivas, (424 pacientes) y los 111 restantes, (20.7%), por Estructuras Asistenciales.

Al momento de la primera consulta había tenido Contacto Vectorial Frecuente el 79.1% de los pacientes.

El 85.8%, (459 pacientes), tenía ECG normal y el 14.2%, (76 pacientes), tenía Anormalidad electrocardiográfica persistente en su primer ECG de reposo. Por lo tanto fueron considerados como Infectados 459 pacientes, como Cardiopatas Leves 58, (10.8%), como Cardiopatas Moderados 15, (2.8%) y como Cardiopatas Severos los restantes 3 pacientes. (0.6%).

Entre los «Tratados», realizaron xenodiagnóstico previo al tratamiento 480 pacientes, resultando positivos en 182 de los mismos. (37.9%). A 26 pacientes con xenodiagnóstico positivo se les cuantificó el número de cajas de 10 vinchucas positivas por Xd. siendo positiva una caja de cuatro en 13 pacientes, 2 cajas de cuatro en 5, 3 cajas de cuatro en 5 y 4 de 4 en 3 pacientes. (Promedio 1.9 cajas positivas de cada 4 cajas por pacientes).

Un total de 63 pacientes ya habían recibido otro tratamiento antiparasitario específico antes de ser tratados en esta oportunidad. (11.8%). Con Allopurinol 20 pacientes, con Benznidazol 25 y con Nifurtimox 18 pac..

Sufrieron reacciones adversas al tratamiento previo, 23 pac., (36.5%), y abandonaron el mismo 25 de los 63 pacientes. (39.7%).

Tratamiento efectuado. Como Tratamiento Antiparasitario Específico controlado durante el transcurso de este seguimiento, recibieron Allopurinol 309 pacientes, Benznidazol 130 y Nifurtimox 96.

El tiempo de seguimiento postterapéutico promedio fue de 55.6 meses. (D.S. = +- 57 m.).

Entre los que recibieron Allopurinol, la dosis diaria utilizada fue de 300 mg. en una sola toma durante 60 días en 8 pacientes, 600 mg. repartidos en 2 tomas diarias de 300 mg. cada 12 hs. durante 60 días en 143 y 900 mg. repartidos en 300 mg. cada 8 hs. durante 60 a 100 días, en 158.

La dosis diaria de Benznidazol fue de 4 a 8 mg./kg. de peso al día durante 45 a 60 días.

La dosis diaria de Nifurtimox fue de 10 mg./kg. de peso al día durante 45 a 60 días.

El 24.9% de los pacientes relató reacciones adversas al tratamiento específico, (133 pac.), y 61 pacientes abandonaron el tratamiento. (11.4%).

Repitieron tratamiento antiparasitario con otra droga antiparasitaria distinta a la del primer tratamiento específico, 37 pacientes. (6.9%).

En el transcurso del seguimiento se observó Progresión de las manifestaciones electrocardiográficas en 30 de los 535 «Tratados», (5.6%). Se constató Progresión Radiológica en 13 pacientes, 2.4% y una Progresión Clínica Sintomática en 10. (1.9%). En total la Progresión de la Cardiopatía Chagásica se verificó en 31 pac.. (5.8%).

En 19 de los 535 pacientes se presentaron complicaciones en el transcurso de su evolución. (3.6%).

En orden de frecuencia las Causas de Complicación fueron la Internación por Taquiarritmias o Arritmias Ventriculares Severas en 5 pacientes, la Internación con diagnóstico de Fecaloma en 3, la Internación por Insuficiencia Cardíaca y Arritmias en 2, la Internación por Bradiarritmias y colocación de Marcapasos definitivos en 2, la Internación con diagnóstico de Accidente Vascular Encefálico Embólico o Tromboembolismo Pulmonar en 2, la Internación con diagnóstico de Paro Cardio-Respiratorio con resucitación posterior en 2, la Internación por Infarto Agudo de Miocardio

en 2 y la Intoxicación Medicamentosa con Digitálicos en 1 pacientes.

En un 1.3%, (7 pacientes) se comprobó su muerte, atribuyéndose a la E.de Ch. la causa del deceso en 4 de los mismos. (0.7%).

Las causas de Muerte registras en sus respectivos certificados de defunción fueron la Muerte Súbita en 2 pacientes, la Insuficiencia Cardíaca Descompensada por Miocardiopatía Chagásica complicada con Neumopatía Aguda en 1, otra causa de Mortalidad no atribuible a la E.de Ch. en 3, y complicación de Megacolon y Fecaloma complicado en 1 paciente que sufría de Insuficiencia Cardíaca.

Comparación de variables en tratados y no tratados - Características epidemiológicas. La edad promedio de los pacientes «No Tratados» fue 36.6 años (D.S. = +- 15 a.) y la de los «Tratados» fue 29.3 años (D.S. = +- 11 a.), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (P = 0.000000).

El tiempo de seguimiento promedio de los «No Tratados» fue de 70 meses (D.S. = +- 78 m.) y para los «Tratados» de 89.8 (D.S. = +- 70 m.), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (P = 0.005).

(Ver Tabla Nro. 1).

Las diferencias de prevalencia del sexo masculino entre los pacientes «Tratados» en relación a «No Tratados» no fue de significancia estadística. (P = 0.088)

Se observó mayor prevalencia de Derivaciones Preventivas entre los «Tratados». (P = 0.000000).

Las diferencias de prevalencia de Contacto Vectorial Frecuente entre los pacientes «Tratados» en relación a «No Tratados» no fué de significancia estadística. (P = 0.076).

Se observó una prevalencia de Alteraciones Electrocardiográficas en el ECG de reposo de la primera evaluación complementaria en 76 de los 535 «Tratados» y en 225 de los «No Tratados», siendo mucho mayor la proporción de anormalidad electrocardiográfica en los «No Tratados». (P = 0.000000).

El Xenodiagnóstico Inicial resultó positivo en 182 de 480 «Tratados» y en 93 de 439 «No Tratados» que realizaron esta prueba. (37.9% y 21.2% respectivamente). (P = 0.0000005).

Xenodiagnósticos. A 21 pacientes «No Tratados» con xenodiagnóstico positivo se les repitió xenodiagnósticos seriados cada tres meses hasta un total de cinco o hasta repetir un resultado positivo. En la primera repetición del xenodiagnóstico, 4 de ellos resultaron negativos, (19%). Con la repetición del estudio, luego de hasta seis xenodiagnósticos seriados, ninguno de ellos persistía con resultados negativos. (0%).

A 169 pacientes «Tratados» con xenodiagnóstico positivo previo se les repitió xenodiagnóstico inmediato a la finalización del

Tabla 1: Diferencias entre pacientes Tratados y No Tratados en el seguimiento de 1203 pacientes chagásicos:

Variable	Tratados	No tratados	Dif. Estadística. Valor de P.
Nº. de pacientes	535 p.	668 p.	
Edad promedio	29.3 a	36.6 a.	0.000000
Tiempo de Seg.	90 meses	70 meses	0.005
Anormalidad ECG	33,7%	14,2%	0.000000
Xd. Posit. Pretrat	37,9%	21,2%	0.000005
Negat. del 1ºXd. Postrat.	78%	19%	0.000000

tratamiento resultando positivo en 9 de ellos. (5.3%). (P = 0.000000).

En los 169 «Tratados» con xenodiagnóstico positivo previo luego del tratamiento y de un promedio de 2.8 xenodiagnósticos por paciente, continuaron positivos 35 pac. (21.2%). (P = 0.000000). (Tabla 1).

Progresión de la miocardiopatía. Luego de finalizado el período de seguimiento, se consideró haber encontrado evidencias de Progresión del daño Miocárdico en 120 pacientes «No Tratados» y en 31 «Tratados». (17.9% y 5.8% respectivamente.). (P = 0.0000000).

Discriminando el parámetro de evaluación de la progresión se encontró evidencias de Progresión en el ECG de reposo en 113 pac. «No Tratados» y en 30 «Tratados». (16.9% y 5.6%). (P = 0.0000000).

A su vez se encontró evidencias de Progresión Radiológica en 59 pacientes «No Tratados» y en 13 «Tratados». (8.8% y 2.4%). (P = 0.000059), y de Progresión de la Sintomatología Clínica en 57 «No Tratados» y en 10 «Tratados». (8.5% y 1.8%). (P = 0.000001).

La Progresión del daño cardíaco se evidenció con nuevas modificaciones electrocardiográficas con mayor prevalencia en

los pacientes «No Tratados» tanto en los que tenían ECG de reposo normal como en aquellos con ECG anormal. (P = 0.046 y P = 0.006 respectivamente).

En cuanto a la Progresión de la Sintomatología Clínica solo tuvo diferencias estadísticamente significativas con mayor prevalencia en los «No tratados» en relación a los «Tratados» en pacientes que tenían ECG de reposo al inicio anormal. (P = 0.0008). Esta variable no tuvo diferencia de significancia estadística para los pacientes con ECG previo normal. (P = 0.79).

Lo mismo ocurrió para la Progresión Radiológica. (P = 0.02 y P = 0.71 respectivamente). (Cuadro 1).

Complicaciones. Las Complicaciones en el transcurso de la evolución se comprobaron en 113 de los «No Tratados» y en 19 de los «Tratados», (16.9% y 3.5%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (P = 0.0000000).

Mortalidad. La Mortalidad en el transcurso de la evolución se comprobó en 37 de los «No Tratados» y en 7 de los «Tratados», (5.5% y 1.3%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (P = 0.000019).

Cuadro 1: Progresión de la miocardiopatía en No Tratados en relación a los pacientes Tratados—Seguimiento longitudinal de 1203 pacientes Chagásicos:

Tipo de progresión	No tratados	Tratados	Dif. Estadística. Valor de P.
Del daño miocárdico	18%	6%	0.000000
Alt. Electrocardiográfica. Nuevas	17%	5,5%	0.000000
Crecimiento Radiológico	9%	2,4%	0.000059
Empeoramiento Sintomático	8,5%	1,8%	0.000000
Complicaciones	17%	3,5%	0.000000
Mortalidad global	5,5%	1,3%	0.000019
Mortalidad atribuible	4,3%	0,7%	0.000030

La Mortalidad Atribuible a la E. de Ch. en el transcurso de la evolución se comprobó en 29 de los «No Tratados» y en 4 de los «Tratados», (4.3% y 0.7%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (P = 0.00030). (Cuadro 1).

Estandarización por edad y tiempo de seguimiento. Al estandarizar por edad, la diferencia observada de mayor prevalencia de Progresión del daño cardíaco en los «No Tratados» en relación a los «Tratados», no fue de significación estadística en menores de 30 años, (P = 0.084), y si lo fue para pacientes de 30 o más años. (P = 0.000032).

La Progresión del daño cardíaco en el transcurso de la evolución tuvo mayor prevalencia en «No Tratados» en relación a los «Tratados» tanto en seguidos longitudinalmente por menos de 5 años como en los seguidos por 5 o más años, con mayor significación estadística en estos últimos. (P = 0.0217 y P = 0.000000 respectivamente). Lo mismo ocurrió para la Incidencia de Complicaciones. (P = 0.0000044 y P = 0.0000000 respectivamente).

La Incidencia de Complicaciones en menores de 30 años de edad en la primera con-

sulta no tuvo diferencias significativas al comparar ambos grupos. (P = 0.32). Si se comprobó mayor Incidencia de Complicaciones en los «No Tratados» en relación a los «Tratados» en pacientes de 30 o más años. (P = 0.00000009).

No se verificaron Muertes Atribuibles a la E. de Ch. en menores de 30 años en ninguno de los grupos en comparación. En cuanto a la Mortalidad General hubo dos muertes no atribuibles a la E. de Ch. en el grupo de pacientes «Tratados» y ninguna en el de «No Tratados», siendo esta diferencia sin valor de significación estadística. (P = 0.55). Sí se comprobó mayor Mortalidad General y mayor Mortalidad Atribuible a la E. de Ch. en los «No Tratados» en relación a «Tratados» en pacientes de 30 o más años. (P = 0.0028).

La Mortalidad Atribuible a la E. de Ch. en el transcurso de la evolución tuvo mayor prevalencia en «No Tratados» tanto en seguidos longitudinalmente por menos de 5 años como en los seguidos por 5 o más años, con mayor significación estadística en estos últimos. (P = 0.05 y P = 0.0015 respectivamente). Lo mismo ocurrió para la Mortalidad General. (P = 0.039 y P = 0.0010 respectivamente). (Cuadro 2).

Cuadro 2: Diferencia de evolución entre Tratados y No Tratados estandarizados por edad y tiempo de seguimiento. Mayor incidencia en No Tratados.-Seguimiento de 1203 pacientes Chagásicos:

Variable	Criterio de Estandarización	Dif. Estadística. Valor de P.
Progresión del daño cardíaco	Menores de 30 años	0.084*
	De 30 o más años	0.000032
	Menos 5 a. de seg.	0.0217
	Más 5 años de seg.	0.000000
Complicaciones	Menores de 30 años	0.32 *
	De 30 o más años	0.000009
Mortalidad Atribuible	Menores de 30 años	0.55 *
	De 30 o más años	0.0028
	Menos 5 a. de seg.	0.05
	Más 5 años de seg.	0.0015

(*) Valor de P. No Significativa.

Estudio Serológico. La serología titulada mediante el test de Inmunofluorescencia en la primera evaluación complementaria, al inicio del seguimiento en 448 pacientes «No Tratados» fue en promedio 1/139 diluciones (D.S. = +- 1/119 dil.), y para los «Tratados» fue 1/171 diluciones promedio por paciente en los 337 evaluados (D.S. = +- 1/144 dil.), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (P = 0.00002).

La serología titulada mediante el test de Hemoaglutinación Indirecta en la primera evaluación complementaria al inicio del seguimiento en 454 pacientes «No Tratados» fue en promedio 1/136 diluciones (D.S. = +- 1/123 dil.) y para los «Tratados» fue 1/159 diluciones promedio por paciente en los 343 evaluados (D.S. = +- 1/123 dil.), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (P = 0.0007).

Al cabo de un año de seguimiento de los «No Tratados» o luego de un año de la finalización del tratamiento antiparasitario en los «Tratados», se repitieron serologías tituladas en algunos pacientes.

La serología titulada mediante el test de Inmunofluorescencia en la segunda evaluación complementaria en 216 pacientes «No Tratados» fue en promedio 1/126 diluciones (D.S. = +- 1/105 dil.) y para los «Tratados» fue 1/132 diluciones promedio por paciente en los 241 evaluados (D.S. = +- 1/116 dil.), siendo esta diferencia estadísticamente No significativa. (P = 0.59).

La serología titulada mediante el test de Hemoaglutinación Indirecta en la segunda evaluación complementaria en 218 pacientes «No Tratados» fue en promedio 1/127 diluciones (D.S. = +- 1/94 dil.) y para los «Tratados» fue 1/111 diluciones promedio por paciente en los 246 evaluados (D.S. = +- 1/92 dil.), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (P = 0.026).

Luego de dos años de seguimiento de los «No Tratados» o luego de dos años de la finalización del tratamiento antiparasitario en los «Tratados», se repitieron serologías tituladas en algunos pacientes.

La serología titulada mediante el test de Inmunofluorescencia en la tercera evaluación complementaria en 45 pacientes «No Tratados» fue en promedio 1/124 diluciones (D.S. = +- 1/95 dil.) y para los «Tratados» fue 1/87 diluciones promedio por paciente en los 125 evaluados (D.S. = +- 1/73 dil.), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (P = 0.0044).

La serología titulada mediante el test de Hemoaglutinación Indirecta en la tercera evaluación complementaria en 47 pacientes «No Tratados» fue en promedio 1/127 diluciones (D.S. = +- 1/78 dil.) y para los «Tratados» fue 1/88 diluciones promedio por paciente en los 128 evaluados (D.S. = +- 1/103 d.), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (P = 0.00025). (Cuadro 3).

Cuadro 3: Estudio serológico seriado en pacientes Tratados vs. No Tratados en la Enfermedad de Chagas (1203 pacientes)

Tratados	TIF. Pretrat.	TIF. al año	TIF. 2 o más años
No Tratados	1/171	1.132	1/87
Valor de p.	1/139	1.126	1/124
	0.00002	0.05	0.0044
Tratados	HAI. Pretrat.	HAI. al año	HAI. 2 o más años
No Tratados	1/159	1/111	1/88
Valor de p.	1/136	1/127	1/127
	0.0007	0.026	0.00025

Los valores serológicos promedio disminuyeron prácticamente a la mitad en los pacientes tratados y casi no se modifican en los No Tratados.

Pacientes tratados con la Allopurinol.

Características de los pacientes. En este grupo se incluyeron 309 pacientes.

La edad promedio en el momento de la Primera Consulta fue de 30.8 años, (D.S.= \pm 12 a.), con una edad mínima de 14 años y una máxima de 71 años.

La mayoría de los pacientes tenían edades que oscilaban entre 18 y 50 años, con dos picos de prevalencia entre 18 y 29 años y entre 39 y 45 años.

El 51.8% de los pacientes eran mujeres.

El 15.5% de los pacientes tenía algún tipo de anormalidad electrocardiográfica y el restante 84.5% tenían ECG previo normal. De los 48 pacientes con Cardiopatía 36 fueron considerados Cardiopatas Leves, (11.7%), 10

como Cardiopatas Moderados, (3.2%), y 2 como Cardiopatas Severos. (0.6%).

De los 309 pacientes tratados con esta droga, 50 presentaron algún tipo de reacción adversa, (16.2%) y 15 pacientes abandonaron el tratamiento. (4.9%).

Seguimiento. El tiempo de seguimiento promedio en meses, (desde la primera a la última consulta) fue de 76.4 meses, (D.S.= \pm 63 m.).

El 90% fue seguido por más de 12 meses, el 88.3% por más de 24 meses, el 71.5% por más de 36 meses, el 61.2% por más de 48 meses y el 53.7% por más de 60 meses.

Solo el 18.1%, (56 pacientes), fue seguido por más de 10 años.

El seguimiento postterapéutico promedio fue de 32.5 meses. (D.S.= \pm 30 m.).

Tipo de reacciones adversas. El tipo de reacción adversa presentado en orden de frecuencia fue:

TIPO DE REACCIONES ADVERSAS	Nro.Pac.	Porcentaje
Gastritis o epigastralgia	24 pac.	7.8 %
Dermatitis alérgica	11 pac.	3.6 %
Leucopenia pasajera	6 pac.	1.9 %
S. de Stevens Johnson	3 pac.	1.0 %
Dolores Oseos	2 pac.	0.6 %
Diarreas pasajeras	2 pac.	0.6 %
Cefaleas	2 pac.	0.6 %

El efecto adverso más frecuente fue la epigastralgia o gastritis, la mayoría de las veces fácilmente controlada al realizar dieta apropiada y al suministrar el fármaco junto a las comidas. Solo 4 pacientes debieron abandonar el tratamiento debido a esta reacción.

Las dermatitis alérgicas fueron en esta experiencia las reacciones de mayor consideración, que obligaron a suspender el tratamiento en 7 pacientes por el peligro de una progresión del cuadro alérgico a una dermatitis generalizada de piel y mucosas tipo Síndrome de

Stevens Johnson. Este último cuadro se presentó en 3 pacientes que debieron ser internados durante 10 días hasta controlar su cuadro, tratados con altas dosis de corticoesteroides. En estos pacientes, por diversas circunstancias, continuaron tomando la droga al menos 7 días después de comenzada la reacción alérgica a nivel dermatológico, favoreciendo la progresión del cuadro alérgico. Un paciente abandonó el tratamiento sin haber sufrido ningún tipo de reacción adversa.

Xenodiagnósticos. Hubo 131 pacientes que tenían xenodiagnóstico positivo previo al tratamiento. (42.4%)

El xenodiagnóstico postratamiento inmediato resultó negativo en el 90.1% de estos 131 pacientes.

Al finalizar el período de seguimiento, con un promedio de 3.1 Xd. postratamiento por paciente, el Xd. resultó negativo en el 72.5% de los mismos.

Serología. Todos los pacientes antes del tratamiento tenían 6 o más pruebas serológicas positivas para Chagas, incluyendo en ellas al menos 2 test de Inmunofluorescencia positivos y un test de Hemoaglutinación Indirecta positiva o dos test de H.A.I. positivos y un test de T.I.F. positivo.

Luego del tratamiento hubo 3 pacientes con negativización persistente de la serología y se observó además una disminución estadísticamente significativa de los títulos de cuantificación de las pruebas serológicas (T.I.F. y H.A.I.), al comparar el promedio de las mismas previo al tratamiento y posterior al mismo. La disminución de títulos comenzó a verificarse a partir del primer año y fue progresiva a medida que pasaba más tiempo postratamiento. La negativización de pruebas nunca se observó antes de los dos años de seguimiento prospectivo.

Progresión del daño miocárdico. Se comparó la evolución de estos 309 pac. tratados con Allopurinol relacionando la primera y la última evaluaciones clínico-complementarias con igual metodología.

Se consideró haber encontrado evidencias de progresión en el examen físico en el 1.3% de los pacientes, una progresión electrocardiográfica en el 5.2% y una progresión radiológica del 2.3%. En total hubo progresión del daño cardíaco en 16 pac. (5.2%).

Relación dosis - respuesta. Hubo mayor porcentaje de reacciones adversas a medida que se aumentó la dosis diaria, (12.5%, 14.7% y 17.7%), sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

No hubo diferencias significativas en la negativización del Xd. postratamiento entre las dosis de 900 y 600 mg./diarios pero sí entre éstos y la dosis de 300 mg./día, siendo esta última de menor eficacia. ($P = 0.034$). Esta misma relación se observó para la proporción de progresiones del daño cardíaco. (Sin diferencias entre 600 y 900 mg. al día y mayor progresión en el grupo de 300 mg. al día. $P = 0.0096$). (Tabla 2).

Pacientes tratados con Benznidazol. Características de los pacientes. Se incluyeron en este grupo 130 pacientes.

La edad promedio en el momento de la Primera Consulta fue de 25 años, (D.S.= + 7 a.), con una edad mínima de 14 y una máxima de 48 años.

La mayoría de los pacientes tenían edades que oscilaban entre 19 y 30 años.

El 40.8% de los pacientes eran mujeres.

El 7.7% de los pacientes tenía algún tipo de anormalidad electrocardiográfica en el ECG de reposo inicial y el restante 92.3% tenía ECG previo normal. A estos 10 pacientes con anormalidad de ECG de reposo inicial, se les consideró como Cardiopatas Leves, pues no presentaban signos radiológicos ni síntomas clínicos de Cardiopatía.

De los 130 pacientes tratados con esta droga, 42 presentaron algún tipo de reacción adversa, (32.3%) y 24 abandonaron el tratamiento. (18.5%).

Seguimiento. El tiempo de seguimiento promedio en meses, (desde la primera a la última consulta) fue de 80.4 meses, (D.S.= + 54 m.).

El 94.6% fue seguido por más de 12 meses, el 86.9% por más de 24, el 80% más de 36, el 70% por más de 48 meses y el 58.5% por más de 60.

Solo el 18.5%, (24 pacientes), fue seguido por más de 10 años.

El seguimiento postterapéutico promedio fue de 59.6 meses. (D.S.= + 47 m.).

Tipo de reacciones adversas. El tipo de reacción adversa relatado en orden de frecuencia fue:

TIPO DE REACCIONES ADVERSAS	Nro.Pac.	Porcentaje
Dermatitis alérgica	28 pac.	21.6%
Gastritis o epigastralgia	9 pac.	6.9%
Hepatitis tóxica	2 pac.	1.5%
Cefaleas	1 pac.	0.8%
Astenia psicofísica	1 pac.	0.8%
Polineuritis	1 pac.	0.8%

El efecto adverso más frecuente fue la dermatitis alérgica que obligó a suministrar conjuntamente antihistamínicos. En algunos pacientes se pudo llegar al final del tratamiento y 21 pac. debieron abandonar el tratamiento debido a esta reacción.

La Hepatitis Tóxica se comprobó en 2 pacientes en los que se verificó movilización enzimática de transaminasas, debiendo en un caso suspender el tratamiento apenas detectada la reacción. En el otro paciente la movilización enzimática se detectó sobre la finalización del tratamiento. En los 2 pacientes luego de 21 días de control periódico, se normalizaron los valores séricos de G.O.T. y G.P.T.. Otros 2 pacientes abandonaron por gastritis aguda.

Xenodiagnósticos. Solo 112 de los 130 pacientes realizaron xenodiagnóstico previo al tratamiento, resultando positivo en 17 de ellos. (15.2%)

El xenodiagnóstico postratamiento inmediato resultó negativo en el 88.2% de estos 17 pacientes.

Al finalizar el período de seguimiento, con un promedio de 1.5 Xd. postratamiento por paciente, el xenodiagnóstico resultó negativo en el 76.4% de los mismos.

Serología. Todos los pacientes antes del tratamiento tenían 6 o más pruebas positivas para Chagas, incluyendo en ellas al menos

2 test de Inmunofluorescencia positivos y un test de Hemoaglutinación Indirecta positiva o dos test de H.A.I. positivos y un test de I.F. positivo.

Luego del tratamiento hubo 3 pacientes con negativización persistente de la serología y se observó además una disminución estadísticamente significativa de los títulos de cuantificación de las pruebas serológicas (TIF y HAI), al comparar el promedio de las mismas previo al tratamiento y posterior al mismo.

Progresión del daño miocárdico. Se comparó la evolución de estos 130 pacientes tratados con Benznidazol relacionando la primera y la última evaluaciones clínico-complementarias con igual metodología.

Se consideró haber encontrado evidencias de Progresión en el examen clínico sintomatológico en el 1.5% de los pacientes, una Progresión Electrocardiográfica en el 3.8% y una Progresión Radiológica del 0.8%. En total hubo Progresión del daño Miocardiaco en 5 pacientes. (3.8%).

En un solo paciente de este grupo se presentó en el transcurso de la evolución como complicación un Infarto Agudo de Miocardio.

También un solo paciente falleció por causas no relacionadas con Cardiopatía ni con E. de Chagas. (Tabla 2).

Tabla 2: Diferencias entre los grupos terapéuticos en el seguimiento de 535 pacientes chagásicos Tratados:

Variable	Allopurinol	Benznidazol	Nifurtimox
Nº de pacientes	309	130	96
Edad 1ra. consul.	30.8 años	25 años	30 años
Cardiopat. Prev.	16%	7.7%	19%
Reacc. Adversas	16%	32%	43%
Abandono del trat.	5%	18.5%	23%
Tiempo de seguim.	76.4 meses	80 meses	145 meses
Xenodiag. Previo +	42%	15%	46%
Negativizac. Xd.	72 %	76%	76%
Negativizac. Serol.	3 pac.	3 pac.	2 pac.
Progresión Cardio.	5.2%	3.8%	10%

Pacientes tratados con Nifurtimox. Características de los pacientes. Se incluyeron en este grupo a 96 pacientes.

La edad promedio en el momento de la Primera Consulta fue de 30 años, (D.S.= + 13 a.), con una edad mínima de 14 y una máxima de 70.

La mayoría de los pacientes tenían edades que oscilaban entre 18 y 40 años.

El 45.8% de los pacientes eran mujeres.

El 18.8% de los pacientes tenía algún tipo de Anormalidad Electrocardiográfica y el restante 81.2% tenía ECG previo normal. De los 18 pacientes con Cardiopatía 12 fueron considerados Cardiopatas Leves, (12.5%), 5 como Cardiopatas Moderados, (5.2%), y 1 como Cardiopata Severo. (1.0%).

De los 96 pacientes tratados con esta droga, 41 presentaron algún tipo de reacción

adversa, (42.7%) y 22 abandonaron el tratamiento. (22.9%).

Seguimiento. El tiempo de seguimiento promedio en meses, (desde la primera a la última consulta) fue de 145.5 meses, (D.S.= + 82 m.).

El 95.8% fue seguido por más de 12 meses, el 93.7% por más de 24 meses, el 89.6% más de 36 meses, el 86.5% por más de 48 meses y el 84.6% por más de 60 meses.

El 74.6%, (72 pacientes), fue seguido por más de 10 años.

El seguimiento postterapéutico promedio fue de 120.3 meses. (D.S.= + 79 m.).

Tipo de reacciones adversas. El tipo de reacción adversa relatado en orden de frecuencia fue:

TIPO DE REACCIONES ADVERSAS

TIPO DE REACCIONES ADVERSAS	Nro.Pacientes	Porcentaje
Astenia psicofísica	17 pac.	17.7%
Hepatitis tóxica	11 pac.	11.5%
Dermatitis alérgica	4 pac.	4.2%
Polineuritis	3 pac.	3.1%
Trast. Memoria	3 pac.	3.1%
Gastritis o epigastralgia	2 pac.	2.1%
Edema de glotis	1 pac.	1.0%

El efecto adverso más frecuente fue la Astenia Psicofísica con disminución de peso y anorexia en muchos pacientes. En algunos pacientes se pudo llegar al final del tratamiento y solo 6 pacientes debieron abandonar el tratamiento debido a esta reacción. La Hepatitis Tóxica se comprobó en 11 pacientes en los que se verificó movilización enzimática de transaminasas, debiendo en 8 casos suspender el tratamiento apenas detectada la reacción y en los tres restantes la elevación enzimática se detectó sobre la finalización del tratamiento. En todos ellos los valores séricos se normalizaron antes de los 45 días de suspensión del Nifurtimox. Otros 4 pacientes abandonaron por Dermatitis Alérgica, dos por polineuritis periférica, uno por trastornos de la Memoria y de la Capacidad Intelectual y el restante por Edema de Glotis como reacción alérgica. En todos los casos la restitución fue completa luego de suspender el fármaco.

Xenodiagnósticos. Solo 74 de los 96 pacientes realizaron xenodiagnóstico previo al tratamiento, resultando positivo en 34 de ellos. (45.9%)

El xenodiagnóstico postratamiento inmediato resultó negativo en el 79.4% de estos 34 pacientes.

Al finalizar el período de seguimiento, con un promedio de 1.4 Xd. postratamiento por paciente, el xenodiagnóstico resultó negativo en el 76.5% de los mismos.

Serología. Todos los pacientes antes del tratamiento tenían 6 o más pruebas serológicas positivas para Chagas, incluyendo en ellas al menos 2 test de Inmunofluorescencia positivos y un test de Hemoaglutinación Indirecta positivo o dos test de H.A.I. positivos y un test de I.F. positivo.

Luego del tratamiento hubo 2 pacientes con negativización persistente de la serología después de los tres años de seguimiento postterapéutico y se observó además una disminución estadísticamente significativa de los títulos de cuantificación de las pruebas serológicas (TIF y HAI), al comparar el promedio de las mismas previo al tratamiento y posterior al mismo, a partir del primer año y en forma progresiva.

Progresión del daño miocárdico. Se comparó la evolución de estos 96 pacientes tratados con Nifurtimox relacionando la primera y la última evaluaciones clínico-complementarias con igual metodología.

Se consideró haber encontrado evidencias de Progresión en el exámen físico en el 4.2% de los pacientes, una Progresión Electrocardiográfica en el 9.4% y una Progresión Radiológica del 5.2%. En total se consideró haber encontrado evidencias de Progresión del daño Miocárdico en 10 pac. (10.4%).

En siete pacientes de este grupo se presentaron Complicaciones en el transcurso de la evolución. Dos pacientes fueron internados por Bradirritmias y colocación de Marcapaso definitivo, dos fueron internados por Insuficiencia Cardíaca y Arritmias Ventriculares, uno fue internado por Taquiarritmias, otro por Complicación de un Megacolon y Fecaloma y otro con Intoxicación Medicamentosa por fármacos con acción cardiovascular.

En un paciente se registró una muerte donde se asoció una Neumopatía Aguda con Insuficiencia Cardíaca en un paciente con Miocardiopatía Chagásica Severa.

Comparación de la eficacia terapéutica y relación riesgos beneficios.

Comparaciones entre grupos terapéuticos.

Reacciones adversas. Se comparó la incidencia de reacciones adversas entre las distintas drogas.

Se presentaron en el 16.2% de los pacientes tratados con Allopurinol y en el 32.3% de los tratados con Beznidazol. ($P = 0.00025$).

Con Nifurtimox la incidencia de reacciones adversas fue del 42.7%. Al compararse la misma, con la incidencia observada con Allopurinol esta diferencia porcentual tuvo significancia estadística, ($P = 0.00000012$), no existiendo significancia estadística en las incidencias observadas entre Benznidazol y Nifurtimox. ($P = 0.14$). El fármaco de mejor tolerancia fue el Allopurinol, con diferencias significativas con cualquiera de las otras dos drogas al utilizar el Test de las probabilidades exactas de Fisher. No hubo diferencias significativas para la incidencia de efectos adversos entre el Benznidazol y el Nifurtimox.

Abandonos de la terapéutica. Al comparar la incidencia de abandonos del tratamiento con las distintas drogas se comprobaron abandonos en el 4.8% de los pacientes tratados con Allopurinol y en el 18.3% de los tratados con Benznidazol. ($P = 0.000011$).

Con Nifurtimox la incidencia de abandonos fue del 22.9%. Al compararse la misma, con la incidencia observada con Allopurinol esta diferencia porcentual tuvo significancia estadística, ($P = 0.00000024$), no existiendo esta en las incidencias observadas entre Benznidazol y Nifurtimox. ($P = 0.51$). El fármaco que menor incidencia de abandonos terapéuticos presentó fue el Allopurinol, con diferencias significativas con cualquiera de las otras dos drogas. (Test de Fisher). No hubo diferencias significativas para la incidencia de Abandonos Terapéuticos entre el Benznidazol y el Nifurtimox.

Negativización del xenodiagnóstico.

En los pacientes tratados con xenodiagnóstico positivo previo se compararon las proporciones de negativización del xenodiagnóstico postratamiento sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas al comparar cualquiera de las tres drogas.

Los porcentajes de negativización fueron del 72.5% para el Allopurinol, del 76.4% para el Benznidazol y 76.5% para el Nifurtimox. El promedio de xenodiagnósticos seriados por paciente fueron de 3.1 Xd. por paciente para el Allopurinol, de 1.5 Xd. para el Benznidazol y de 1.4 para el Nifurtimox.

Para 21 pacientes «No tratados» la negativización espontánea del xenodiagnóstico en dos años de seguimiento de los pacientes que seguían negativos con un xenodiagnóstico seriado cada tres meses fue del 0%. Para los «Tratados» la negativización del test después del tratamiento luego de 2.8 Xd. por paciente fue del 73.6%. ($P = 0.0000000$).

Serología cuantitativa. Se realizó serología titulada mediante el test de Inmunofluorescencia a 271 pacientes tratados con Allopurinol, 43 con Benznidazol y 23 con Nifurtimox. Las diluciones promedio previas al tratamiento antiparasitario para las distintas drogas fueron 1/178.3 dil., 1/126.5 dil. y 1/

172.5 dil. respectivamente, sin diferencias de significación estadística entre ellas. ($P = 0.091$).

También se realizó serología titulada mediante el test de Hemoaglutinación Indirecta a 272 pacientes tratados con Allopurinol, 48 con Benznidazol y 23 con Nifurtimox. Las diluciones promedio previas al tratamiento antiparasitario para las distintas drogas fueron 1/160.8 dil., 1/142 dil. y 1/178 dil. respectivamente, sin diferencias de significación estadística entre ellas. ($P = 0.56$).

Al año de terminado el tratamiento se realizó serología titulada mediante el test de Inmunofluorescencia a 216 pacientes tratados con Allopurinol, 39 con Benznidazol y 37 con Nifurtimox. Las diluciones promedio obtenidas en esta evaluación luego del tratamiento antiparasitario para las distintas drogas fueron 1/133.5 d., 1/114 d. y 1/93.4 d. respectivamente, con diferencias de significación estadística entre ellas, siendo menores los valores obtenidos luego del tratamiento con Benznidazol y Nifurtimox que con Allopurinol. ($P = 0.0042$).

También luego de un año de terminado el tratamiento se realizó serología titulada mediante el test de Hemoaglutinación Indirecta a 218 pacientes tratados con Allopurinol, 48 con Benznidazol y 39 con Nifurtimox. Las diluciones promedio obtenidas en esta evaluación luego del tratamiento antiparasitario para las distintas drogas fueron 1/117 d., 1/81.3 d. y 1/72.2 d. respectivamente, con diferencias de significación estadística entre ellas, siendo menores los valores obtenidos luego del tratamiento con Benznidazol y Nifurtimox que con Allopurinol. ($P = 0.00039$).

Luego de dos años de terminado el tratamiento se realizó serología titulada mediante el test de Inmunofluorescencia a 114 pacientes tratados con Allopurinol, 21 con Benznidazol y 17 con Nifurtimox. Las diluciones promedio obtenidas en esta evaluación luego más de dos años de realizar el tratamiento antiparasitario para las distintas drogas fueron 1/89.9 d., 1/64.7 d. y 1/65.8 d. respectivamente, sin diferencias de significación estadística entre ellas, siendo menores los valores obtenidos luego del tratamiento con Benznidazol y Nifurtimox que con Allopurinol. ($P = 0.1092$).

También después de dos años de terminado el tratamiento se realizó serología titula-

da mediante el test de Hemoaglutinación Indirecta a 116 pacientes tratados con Allopurinol, 22 con Benznidazol y 17 con Nifurtimox. Las diluciones promedio obtenidas en esta evaluación luego de más de dos años de realizado el tratamiento antiparasitario para las distintas drogas fueron 1/94.1 d., 1/45.1 d. y 1/57.4 d. respectivamente, con diferencias de significación estadística entre ellas, siendo menores los valores obtenidos luego del tratamiento con Benznidazol y Nifurtimox que con Allopurinol. ($P = 0.0042$).

Las diferencias observadas para los valores promedio de diluciones obtenidas antes del tratamiento, con la disminución de estos títulos luego de la evaluación postoperatoria, más marcada aún en la evaluación realizada luego del segundo año de terminado el tratamiento fueron de significación estadísticas para cualquiera de las tres drogas en relación a los valores obtenidos en pacientes no tratados en la segunda y tercera evaluaciones complementarias, principalmente luego del tratamiento con Benznidazol o Nifurtimox. ($P = 0.031$). (Cuadro 4).

Cuadro 4: Evolución de la serología titulada en los distintos grupos terapéuticos – seguimiento longitudinal de 535 pacientes:

Droga	Tif inicial	Tif al año	Tif 2 o más años
Allopurinol	1/178	1/133	1/90
Benznidazol	1/126	1/114	1/65
Nifurtimox	1/172	1/93	1/66
Droga	HAI inicial	HAI al año	HAI 2 o más años
Allopurinol	1/161	1/117	1/94
Benznidazol	1/142	1/81	1/45
Nifurtimox	1/78	1/72	1/57

Progresión del daño cardíaco. En el transcurso del seguimiento se observó Progresión de las manifestaciones electrocardiográficas en 113 de los 668 «No Tratados», (16.9%). Una Progresión Radiológica en 59 pacientes, (8.8%) y una Progresión Clínica Sintomática en 57 pacientes. (8.5%). En total la Progresión de la Cardiopatía se verificó en 120 pacientes (18%).

En el transcurso del seguimiento se observó Progresión de las manifestaciones

electrocardiográficas en 30 de los 535 «Tratados», (5.6%). Una Progresión Radiológica en 13 pacientes, 2.4% y una Progresión Clínica Sintomática en 10. (1.9%). En total la Progresión de la Cardiopatía Chagásica se verificó en 31 pacientes (5.8%).

La Progresión de la Cardiopatía fue notablemente superior en «No Tratados», ($P = 0.000371$). (Tabla 3).

Tabla 3: Progresión del daño cardíaco en pacientes No Tratados Vs. Tratados en seguimiento de 1203 chagásicos:

	No tratados	Tratados	Valor de p.
Nº de pacientes	668	535	—
Progrec. En ECG	17%	5.6%	—
Progrec.Radiolog	9%	2.4%	—
Progreción clínic.	8%	1.9%	—
Prog. de cardiop.	18%	5.8%	0.000371

Discusión

La comparación de «**Tratados**» y «**No Tratados**» en cuanto a evolución natural de la C.Ch.C., puede haber sido influenciada por una distinta distribución de variables demográficas o poblacionales entre los grupos como por ejemplo la edad promedio mayor en «**No tratados**», su mayor prevalencia de Cardiopatía al ingreso, factores que se relacionan con mayor incidencia de progresión de la cardiopatía. (80).

En contraposición los «**Tratados**» tuvieron mayor tiempo de seguimiento longitudinal y mayor parasitemia valorada por la positividad del xenodiagnóstico pretratamiento en pacientes libres de tratamiento específico.

Para disminuir el efecto confundente se estandarizó a los pacientes por estadio o grado de la clasificación de la cardiopatía al inicio del estudio y por edad.

La mayor proporción de Progresión de la Cardiopatía, Complicaciones, Mortalidad General y Mortalidad Atribuible en «**No Tratados**», significativa tanto para pacientes infectados como con cardiopatía leve, establece la posibilidad de detener o demorar el curso mórbido de la Cardiopatía Chagásica Crónica, especialmente importante en estos últimos donde el proceso patogénico parece acelerado en relación a los anteriores.

Durante el seguimiento de los pacientes «**No Tratados**» la incidencia de cardiopatía en paciente sin cardiopatía previa, fue menor que la incidencia de progresión de la misma en cardiopatas leves y moderados, lo que parece significar que a partir de la manifestación electrocardiográfica de cardiopatía, la signología complementaria y las manifestaciones clínicas del proceso patológico toman un curso progresivo más rápido que durante el período latente.

En relación a la estandarización por edad, mientras en jóvenes no hubo diferencias significativas (menores de 30 años), en mayores de 30 años los «**No Tratados**» tuvieron mayor prevalencia de Progresión de la Cardiopatía, Complicaciones, Mortalidad General y Mortalidad Atribuible, franja etaria donde la cardiopatía comienza a hacerse cada vez más evidente.

Durante mucho tiempo se discutió si valía la pena tratar con antiparasitarios al paciente crónico o durante el periodo indeterminado de la enfermedad (81,82), llegando a la conclusión muchos expertos que dado el elevado porcentaje de reacciones adversas y que no existían estudios que demostraran la eficacia del tratamiento antiparasitario para prevenir el daño cardíaco o modificar el curso de la enfermedad crónica, se aconsejaba no tratar a estos pacientes. (83,84). Este estudio y otras publicaciones realizadas con seguimiento del curso de la enfermedad por periodos prolongados, sugieren la posibilidad de minimizar, prevenir o enlentecer el curso de la cardiopatía en pacientes chagásicos tratados con drogas específicas contra el T.Cruzi. (76, 85-87).

La serología titulada guardó una notable correlación con la respuesta y efectividad del tratamiento antiparasitario para negativizar el xenodiagnóstico. Este hecho determina la sensibilidad de los títulos elevados de las pruebas serológicas para detectar infección en actividad en pacientes chagásicos crónicos.

Es probable entonces que la «**cura parasitológica**» deba considerar no solo la negativización del xenodiagnóstico sino además la negativización de la serología, o la disminución de títulos a niveles cercanos a los niveles de corte.

La elevada prevalencia de la Enfermedad de Chagas en nuestro país (88) y su notable impacto socioeconómico por afectar a pacientes de edad productiva, justifica ampliamente todo intento de investigadores que pretendan actuar sobre uno de los eslabones más importantes de la cadena epidemiológica: El Individuo Infectado.

Cabe destacar la dificultad que tienen los estudios de intervención y seguimiento prolongados, especialmente con una técnica cruenta como lo es el xenodiagnóstico.

Por otra parte estos pacientes asintomáticos u oligoasintomáticos no pueden esperar mejoría clínica por la intervención terapéutica específica, y muchos de ellos ni siquiera reciben tratamiento que le mantenga la expectativa de eliminar la parasitemia, incrementándose su resistencia a este tipo de estudios.

Las dificultades mencionadas realzan la trascendencia de esta investigación.

A pesar de ser el xenodiagnóstico un método eficaz para el diagnóstico de infección activa, dada su relativamente escasa sensibilidad, un solo xenodiagnóstico negativo no garantiza la eliminación del T. Cruzi.

Aún así la evidencia más fuerte de la actividad antiparasitaria de una droga contra el T. Cruzi en infectados crónicos es la conversión del xenodiagnóstico positivo a negativo en pacientes tratados y a su vez es la más precoz en manifestarse.

La terapéutica específica debe aprovechar las diferencias biológicas existentes entre el parásito y su huésped. (89, 90).

Las manifestaciones secundarias indeseables más frecuentes con Benznidazol son la intolerancia gástrica, la erupción dérmica y la neuropatía periférica. (91). La prevalencia de estos efectos en conjunto supera el 30% de los pacientes. (92, 93).

La amplísima experiencia de investigadores brasileiros con el Benznidazol les permite seguir utilizándolo en pacientes crónicos especialmente en el período indeterminado de la enfermedad, pues los estudios longitudinales muestran menor incidencia de cardiopatía en pacientes tratados. (94).

También con el Benznidazol la sensibilidad de distintas cepas es notablemente disímil. (95).

Como se comprobó con el Nifurtimox, no todos los estadios parasitarios de una misma cepa responden de igual modo a las drogas antiparasitarias. (96).

La serología específica disminuyó significativamente los títulos en pacientes «Tratados» en relación a «No Tratados» sólo después de dos años de seguimiento longitudinal. Esto fue evidente con ambas pruebas cuantitativas (TIF - HAI).

El promedio de titulaciones superiores se encontró en pacientes con xenodiagnóstico positivo y el tratamiento resultó eficaz para disminuir tanto la parasitemia como la respuesta inmunológica humoral.

Esto último suele ser tardío, mas evidente después de 2 o más años, encontrándose luego de este período algunas negativizaciones serológicas a veces transitorias y otras definitivas pero infrecuentes.

En ocasiones durante el tratamiento antiparasitario o inmediatamente después del mismo se observó un incremento de las titulaciones serológicas, fenómeno que puede tener relación con mayor oferta de antígenos ante la destrucción de parásitos.

La tolerancia farmacológica fue evidentemente mejor con el Allopurinol que con las otras drogas. Esto se expresó con un menor índice de abandonos terapéuticos.

La eficacia para negativizar la parasitemia fue similar en los tres grupos terapéuticos, pero la eficacia para disminuir los títulos serológicos fue mayor para Nifurtimox y Benznidazol que para Allopurinol, relacionándose con el tiempo de seguimiento postoperatorio.

También es posible la insensibilidad de ciertas cepas a la acción de cualquiera de estos tres fármacos (97) e inclusive la coexistencia de más de una cepa de T. Cruzi en un mismo paciente. (98).

Es probable que sea necesario la utilización simultánea de dos o tres drogas con diferente mecanismo de acción, diferente especificidad contra algunas cepas resistentes, que actúen en las distintas formas del parásito, para optimizar el tratamiento del paciente crónico, de un modo similar a lo que sucede en la Tuberculosis. (99).

Se puede interpretar que la mayor incidencia de cardiopatía y de su progresión en «No Tratados» en relación a los «Tratados» realza la trascendencia de la presencia del parásito para la patogenia de la lesión miocárdica.

Si la lesión se produjera exclusivamente por mecanismos inmunológicos, en el paciente crónico no se evidenciarían cambios evolutivos en pacientes con o sin tratamiento antiparasitario efectivo. En este estudio la disminución de la parasitemia evidenciada por una negativización transitoria o definitiva de xenodiagnóstico y de la serología titulada, tuvo una notable correlación con menor incidencia de cardiopatía chagásica, lo que parece apoyar la teoría parasitaria o mixta del daño cardíaco. (100).

Conclusiones

En este estudio de intervención terapéutica fue posible observar los beneficios del tratamiento antiparasitario cuando éste es efectivo. Se considera a la negativización de la parasitemia y a la disminución de títulos de la serología específica como parámetros de eficacia del tratamiento, y a la detención de la progresión o la disminución de la incidencia de nuevos casos de Cardiopatía Chagásica Crónica como el verdadero beneficio de la terapéutica antiparasitario en la Enfermedad de Chagas.

Las tres drogas utilizadas en esta intervención tuvieron similar eficacia, en todos estos aspectos mencionados, con menor incidencia de efectos adversos y abandonos de tratamiento con el Allopurinol que con Benznidazol o Nifurtimox.

En pacientes tratados, la negativización de la parasitemia se relaciona con una disminución de títulos serológicos en los valores de las pruebas realizadas, 2 o más años después de finalizado el tratamiento, y luego de 4 o más años de seguimiento longitudinal de estos pacientes crónicos, se observa una mejoría en la evolución, con disminución de la morbimortalidad en "Tratados" en relación a "No Tratados".

Cuanto más precozmente se instaure el tratamiento, las posibilidades de que este sea efectivo aumentan así como también aumentan las probabilidades de prevenir o disminuir la incidencia de cardiopatía en infectados crónicos o de detener su evolución y disminuir su morbimortalidad en los pacientes con cardiopatía ya instalada.

Bibliografía

- 1 Chagas Disease. in The State of World Health. The World Health Report 1995, pag. 27 y pag. 58-59 Oct., 1995.
- 2 UNDP/World Bank/WHO. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, Tenth Programme Report, Cap. 7 - Chagas' Disease, pag. 69, 1991.
- 3 Abalos J.: Distribución de vectores en la Argentina. Simposio Internacional sobre Enfermedad de Chagas. Buenos Aires, Argentina, Public. Secretaria de Salud Pública de la Nación: pag. 347-56, 1972.
- 4 Curto de Casas S.: Problemática Geográfica de la endemia chagásica y técnicas para su estudio en: Factores Biológicos y Ecológicos en la Enfermedad de Chagas. Eds. Carcavallo R., Rabinovich J. Tonn R. Tomo I (Publicación del Servicio Nacional de Chagas), Argentina, 1985 - Cap. IV, pag. 31.
- 5 Ledesma Patiño O., Ribas Meneclier C.A., Kalalo E., Lugones H., Acevedo de Marteleur A.E., Barbieri G.P.: Epidemiología, clínica y laboratorio de la enfermedad de Chagas aguda en Santiago del Estero. Simposio Satélite Córdoba, Argentina. pag. 39-49, 1992.
- 6 Hayes R.I., Schofield C.Y.: Estimación de las tasas de incidencia de infecciones y parasitosis crónicas a partir de la prevalencia: la enfermedad de Chagas en América Latina. Bol. Of. Sanit. Panam. 108: 308, 1990.
- 7 Suarez J.A., Puigbó J.J., Valencillos R.I.: Estudio clínico-patológico de la miocardiopatía crónica chagásica y de las miocardiopatías de etiología desconocida. Acta Med. Ven. En.-Feb.: 25-37, 1970.
- 8 Arribada A.C., Apt W.B., Ugarte J.M.: Evolución de la cardiopatía chagásica durante un período de cuatro años en un grupo de pacientes chilenos. Bol. Of. Sanit. Panam. 102 - 1: 49-73, 1987.
- 9 Castagnino H.E., Thompson A.C.: Cardiopatía Chagásica. Ed. Kapelusz, Buenos Aires, Argentina, 1980.
- 10 Storino R., Milei J., Molina H.: Estudio clínico con métodos complementarios no invasivos y correlación anatomopatológica de la enfermedad de Chagas. Detección de daño miocárdico en las etapas indeterminada y crónica. Premio "Federico Guillermo Schlottman". Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina, 1985.
- 11 Gallerano R.: Estudio Epidemiológico de la Enfermedad de Chagas en Estudiantes de la U.N.C. - Manifestaciones Iniciales. Rev. Fed. Arg. Cardiol. Vol. XIV - 1: Pag. 37-42, 1985.

- 12 Manzullo E., Darraidou M., Libonatti O., Rozlosnik Jaur K., Emmett K., Iovanisci D.M., Ullman B.: Biochemical genetic analysis of formycin B action in *Leishmania Donovanii*. *Jour. Biol. Chem.* 259 (12): 7637-7643, 1984.
- 13 Chapadeiro E., Lopez E.R., Mesquita P.M., Pereira F.A.: Incidencia de «megas» asociados a cardiopatía chagásica. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 6: 287, 1964.
- 14 Avila J.L., Avila A., Muñoz E.: Effect of Allopurinol on different strains of *Trypanosoma Cruzi*. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 30 (4): 769-774, 1981.
- 15 Pinto Dias J.C.: Epidemiology of Chagas' disease. en Wendel S., Brener Z., Camargo M.E., Rassi A.: Chagas' disease (American Trypanosomiasis): Its impact on Transfusion and Clinical Medicine. Pag.49-80. ISBT San Pablo, 1992.
- 16 Madoery J.R., Dománico A.: Enfermedad de Chagas: período intermedio. *Rev. Arg. Cardiol.* 55: 217, 1987.
- 17 Manzullo E., Darraidou M.: Tasa de mortalidad global en chagásicos crónicos. *Rev. Arg. Cardiol.* 53: 5 (Res.), 1985.
- 18 Maguire J.H., Hoff R.S., Sherlock I., Sleigh A., Ramos M.B., Mott K.E., Weller T.H.: Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease. Prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation* 75: 1140, 1987.
- 19 Storino R., Milei J.: Mortalidad en la enfermedad de Chagas. Estudio longitudinal con 10 años de seguimiento. *Medicina Bs.As.* 49 (Res): 467, 1989.
- 20 Prata A., Lopes E.R., Chapadeiro E.: Características da morte súbita como nao esperada na doença de Chagas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 19: *Trypanosoma Cruzi* in a murine model. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 32 (5): 960-962, 1983.
- 21 Carrasco Guerra H.A., Molina C., Espinosa R., Guerrero L., Parada H., Rodriguez E.: Pronostic value of complex ventricular arrhythmias and myocardial damage in chronic Chagasic patients. X Congreso Mundial de Cardiología, Washington, (Res.) pag. 118, 1986.
- 22 Manzullo E., Darraidou M., Corn J.: Riesgo de muerte por cardiopatía chagásica crónica. *Rev. Arg. Cardiol.* 53: 5 (Res.), 1985.
- 23 Carrasco Guerra H.A., Parada Fuentes H., Guerrero L., Molina C., Gomez Coromoto M., Chuecos R., Vega E., Espinoza R.: Factores pronósticos en pacientes con enfermedad de Chagas. Comparación con la miocardiopatía primaria dilatada. Seguimiento durante 15 años. Premio Luis Razetti, Col. Med. del Distrito Federal, Caracas, Venezuela, 1989.
- 24 Castagnino H.E., Cicco J., Thompson A.C.: Causas de muerte en la Miocardiopatía Chagásica crónica. *La Sem. Med.* 152 - 6: 165-171, 1978.
- 25 Chagas C.: Nova tripanozomíase humana. Estudos sobre a morfología e o ciclo evolutivo de *Schizotrypanum cruzi* n.gen n.sp., agente etiológico de nova entidade mórbida do homen. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1: 159. 1909.
- 26 Chagas C.: Nova especie morbida do homen. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 3: 219, 1911.
- 27 Chagas C.: Clinical and anatomopathological aspects of American Trypanosomiasis. *New Orleans Med. Surg. J.* 72: 630, 1920.
- 28 Chagas C.: American trypanosomiasis: Study of the parasite and of the transmitting insect. *Proc. Inst. Med. Chicago.* 3 - 220, 1922.
- 29 Chagas C.: The discovery of *Trypanozoma cruzi* and of American trypanosomiasis: historic retrospect. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 15: 4, 1922.
- 30 Romaña C.: Enfermedad de Chagas. Edit. Lopez Libreros. Buenos Aires, Argentina, 1963.
- 31 Mazza S.: La enfermedad de Chagas en la República Argentina. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 47: 273, 1949.
- 32 Mazza S.: Nota a propósito de 240 casos de forma aguda de enfermedad de Chagas comprobados en el país por el M.E.P.R.A. *Prens. Med. Arg.* 27: 2361, 1936.
- 33 Jorg M.E.: Destrucción de vasos capilares miocitolisis y aneurisma apical en la car-

- diopatía chagásica. *Prens. Med. Arg.* 67: 490, 1980.
- 34 Jorg M.E.: Ecología Sanitaria, su componente socioeconómico y la erradicación de la tripanosomiasis cruzi. *A. Arg. de Med.* 3: 56, 1958.
 - 35 Pinto Dias J.C.: Aspectos socioculturales y económicos relacionados al vector de la Enfermedad de Chagas. Cap. XXIII en Factores biológicos y ecológicos en la Enfermedad de Chagas. Ed. Carvallo, Rabinovich, Tomn, OPS - OMS, 1985.
 - 36 Pinto Dias J.C.: Reseña histórica de los conocimientos sobre la Enfermedad de Chagas y reflexiones sobre algunos aspectos políticos y socioeconómicos de la epidemia en el contexto latinoamericano. *Rev. Fed. Arg. Cardiol.* 17: 121, 1988.
 - 37 Segura E.L., Perez A.C., Yanovsky J.F., Andrade J., Wynne de Martini G.J.: Disminución de la prevalencia de infección por *Trypanosoma Cruzi*, (Enfermedad de Chagas), en hombres jóvenes de la Argentina. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 100: 493, 1986.
 - 38 WHO: Control of Chagas' Disease. Report of WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series Nro. 811. Ginebra, 1991.
 - 39 Rosenstein-Campanini A., Blanco S., Alvarez M., de Rissio A., Lansetti J., Segura E.: Transmisión del *Trypanosoma cruzi* por transfusión de sangre. Simposio Satélite Córdoba, Argentina. Pag. 237-41, 1992.
 - 40 Mendivil G., Schenone H., Princich J., Fienkelman S., Bustamante A., Duarte E., Orldan L., Gorodner J.O.: Alteraciones electrocardiográficas en Jovenes con pruebas serológicas positivas para Chagas y residentes en area endémica. *Medicina - Bs. As.* 39: 345-350, 1979.
 - 41 Pinto Dias J.C., Borges Dias R.: Aspectos Sociais da Doença de Chagas. *Rev. Goiana.*: Estudio longitudinal de la cardiopatía chagásica crónica. Presentado al Premio CORDIC, 1981.
 - 42 Rivera S.C.: Aspectos socioeconómicos y culturales de la Enfermedad de Chagas. *Chagas Vol. 1 - 3:* 9-14, 1984.
 - 43 Hagar J., Rahimtoola S.: Chagas' Heart Disease in the United States. *New Engl. Jour. Med.* 325 - 11: 763-768, 1991.
 - 44 Nickerson P., Orr P., Schoeder M.L., Sekla L., Johnston J.B.: Transfusion-associated *Trypanosoma Cruzi* infection in a non endemic area. *Ann. Int. Med.* 111 (10): 851-853, 1989.
 - 45 Moncayo A.: Chagas Disease: Epidemiology and prospects for interruption of Transmission in the Americas. *W.H.O. - Health Statist. Quart.* 45: 276-279, 1992.
 - 46 Kirchoff L.V.: Is trypanosoma cruzi a new threat to our blood supply?. *Ann. Int. Med.* 111 (10): 773-775, 1989.
 - 47 Cerisola J.A., Rabinovich A., Alvarez M., Di Corleto C.A., Pruneda J.: Enfermedad de Chagas y la transfusión de sangre. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 73: 203, 1972.
 - 48 Azogue E., La Fonte C., Darras C.: Congenital Chagas' disease in Bolivia: epidemiological aspects and pathological findings. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 79: 176-80, 1985.
 - 49 Grant J.H., Gold J.W.M., Wittner M., Tanowitz H.B., Natham C., Mayer Reich L., Wollner N., Steinherz L., Ghavini F., O'Reilly R.J., Armstrong Giménez Lascano G., Mozetich M.de, Ribas Meneclier C.: Clasificación clínica de la Miocardiopatía Chagásica Crónica e historia natural. II Jornadas de Actualización en Miocardiopatía Chagásica Crónica de Normatización de Metodologías, La Plata, 1985.
 - 50 Gluckstein D., Ciferri F., Ruskin J.: Chagas' Disease: another cause of cerebral mass in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am. J. Med.* 92: 429, 1992.
 - 51 Leiguarda R., Roncoroni A., Taratuto A., Jost L., Berthier M., Nogues M., Freilz P.J.: Cicloergometría na forma indeterminada da doença de Chagas. *Arq. Bras. Cardiol.* 32 (suppl. 1): 47, 1979.
 - 52 Monteverde D.A., Taratuto A., Lucatelli N.: Meningo=encefalitis chagásica aguda en pacientes inmuno=deprimidos. *Rev. Neurol. Arg.* 2: 260, 1976.

- 53 Monteverde D.A., Taratuto A., Lucatelli N.: Meningo=encefalitis chagásica aguda en pacientes inmuno=deprimidos. *Rev. Neurol. Arg.* 2: 260, 1976.
- 54 Metze K., Maciel J.A. (Jr.): AIDS and Chagas' disease. *Neurology* 43: 447-48, 1993.
- 55 Jost L., Turin M., Etchegoyen F., Leiguarda R., Taratuto A.L., Lotti R.: Meningoencefalitis chagásica en pacientes con tratamiento inmunosupresor por trasplante renal. *Rev. Neurol. Arg.* 3: 425, 1977.
- 56 Kohl S., Pickering L.K., Frankel N.S., Yaeger R.G.: Reactivation of Chagas' disease during therapy of acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 50: 827, 1982.
- 57 Barousse A.P., Esposto M.O., Mandel S., Souza Martínez F.: Enfermedad de Chagas congénita en área no endémica. *Medicina Bs.As.* 38: 611-615, 1978.
- 58 Blank B., Bonet A., Cichero J.S. y col.: La infección chagásica feto neonatal en relación con la infección materna. *Rev. Soc. Ginecol. Obstet. Bs.As.* 50: 324-334, 1971.
- 59 Bittencourt A.L., Sadigursky M., Barbosa H.S.: Doença de Chagas congénita. Estudio de 29 casos. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 17: 146-149, 1975.
- 60 Howard J.E., Rubio M.: Congenital Chagas disease. A clinical and epidemiological study of thirty cases. *Bol. Chil. Parasitol.* 23: 107-112, 1968.
- 61 Zainderberg M., Segovia A.: Enfermedad de Chagas congénita en la ciudad de Salta, Argentina. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 35-1: 35-43, 1993.
- 62 Canal-Feijoo E.: Aspectos médico-sociales de la Enfermedad de Chagas-Mazza. *Pren. Med. Arg.* 58: 869-873, 1971.
- 63 Petana W.: Educación para el control de la Enfermedad de Chagas. *Bol. Of. Sanit. Panam.* Julio, 50-56, 1976.
- 64 Mouzo G.: Mesa Redonda: Conceptos Modernos de la Terapéutica en la E. de Chagas. Primer Congreso Internacional de Cardioneuropatía Chagásica. Carlos Paz, Córdoba - Argentina, 22 de Octubre, 1988.
- 65 Gallerano R.H., Sosa R.R., Meirovich C., Montrull H.: Tratamiento de pacientes chagásicos con xenodiagnóstico positivo. Efectos del Nifurtimox, Benznidazol y Allopurinol. *Rev. Fed. Arg. Cardiol.* XIV-2: 119-123, 1985.
- 66 Blanco A., Aoki A., Montamat E., Rovai L.: Effect of gossypol upon motility and ultrastructure of *Trypanosoma Cruzi*. *J. Protozool.* 30 (4): 648-651, 1983.
- 67 McCabe R., Araujo F., Remington J.: Ketoconazole protects against infection with *Trypanosoma Cruzi* in a murine model. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 32 (5): 960-962, 1983.
- 68 Chungue C.N., Gachichi G., Muigai R., et al.: Visceral Leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs. Successful treatment using a combination of Sodium Stibogluconate plus Allopurinol. *Trans Royal Soc. Trop. Med. & Hyg.* 79: 715-718, 1985.
- 69 Marr J.J.: Pyrazolopyrimidine metabolism in leishmania and trypanosomes: significant differences between host and parasite. *Jour. Cell. Biochem.* 22 (3): 187-196, 1983.
- 70 Simposio Latinoamericano sobre E. de Chagas - Reunión de Expertos en Diag. Serología - II Reunión de Epidemiología - IV Jornadas de Normatización en Enf. de Chagas. 5 al 7 de Noviembre - 1987, Córdoba, Argentina.
- 71 Hammond D.J., Gutteridge W.E.: Purine and Pyrimidine metabolism in the *Trypanosomatidae*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 13: 243-261, 1984.
- 72 Gallerano R.H., Sosa R.R., Meirovich C., Montrull H.: Efecto antiparasitario del Allopurinol en la Enfermedad de Chagas crónica. *Medicina Bs. As.* 45 (6): 697-698, 1985.
- 73 Gallerano R.H., Sosa R.R.: Allopurinol vs. testigo en la parasitemia de la enfermedad de Chagas crónica asintomática valorada por xenodiagnósticos seriados. *Bol. Cient. CENETROP* 14: 38, 1992.
- 74 Pfaller R., Marr J.J.: Antileishmanial effect of allopurinol. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 5: 469, 1977.
- 75 Marr J.J., Berens R.L., Nelson D.: Antitrypanosomal effect of Allopurinol: conversion in vivo to aminopyrazo-

- lopyrimidine nucleotides by Trypanosoma Cruzi.» Science 201: 1018-20, 1978.
- 76 Gallerano R.H., Marr J.J., Sosa R.R.: Therapeutic efficacy of Allopurinol in patients with chronic Chagas' Disease. Am. Jour. Trop. Med. & Hyg. 43 (2): 159-166, 1990.
- 77 Gallerano R.H., Sosa, R.R.: Evaluación de resultados del Trial O.M.S. Therapeutic efficacy of Allopurinol in patients with chronic Chagas' Disease. Double Blind, Multicenter Study. , Informe realizado por el Grupo Córdoba, Argentina, Reunión de Expertos de O.M.S., Araxa, Brasil, 1997.
- 78 Barragan H.L.: Relaciones y utilidad de la epidemiología. Rev. Fac. Cs. Médicas U.N. La Plata 8: 34, 1985.
- 79 Terris M.: La Revolución Epidemiológica y la Medicina Actual. Ed. Siglo XXI - México, pag. 39, 1980.
- 80 Milei J., Storino R.: Miocardiopatía chagásica: normas generales de estudio y seguimiento del paciente chagásico. Rev. CONAREC 10: 11, 1987.
- 81 Cabral H.R.: La enfermedad de Chagas preclínica: sus lesiones silenciosas y su evolución. Rev. Med. Córdoba 69: 27, 1981.
- 82 Ferreira H.O.: Tratamento de forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox o benzonidazol. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 23: 209, 1990.
- 83 Docampo R., Moreno S.: Biochemical toxicology of antiparasitic compounds used in the chemotherapy and chemoprophylaxis of american trypanosomiasis (Chagas' disease). Reviews Biochem. Toxicol. 7: 159-204, 1985.
- 84 Simposio Satélite. Enfermedad de Chagas. II Congreso Nacional de Medicina. 6 y 7 de Noviembre de 1992, Córdoba - Argentina.
- 85 Morello, A.: The biochemistry of the mode of action of drugs and the detoxication mechanism in T. Cruzi. Comp. Biochem. Physiol. 90-C (1): 1-12, 1988.
- 86 Gallerano R.H., Marr J.J., Sosa, R.R.: Therapeutic efficacy of Allopurinol in patients with chronic Chagas' Disease. (Published erratum) Am. Jour. of Trop. Med. & Hyg. 44 (6): 580, 1991.
- 87 Sosa R.R., Gallerano R.H.: Tratamiento de la Enfermedad de Chagas crónica - Efectos del Allopurinol. Rev. Fed. Arg. Cardiol. 17: 2, 234-236, 1988.
- 88 Argentina: Descripción de su Situación de Salud. Minis. Salud Pública - Boletín Epidemiológico Nacional - (Bs. As.) - Argentina, Noviembre - Diciembre, 1992.
- 89 Marr J.J., Docampo R.: Chemotherapy for Chagas' Disease. A perspective of Current Therapy and Considerations for future research. Rev. Infect. Dis. 8 (6): 884-903, 1986.
- 90 Morello, A.: The biochemistry of the mode of action of drugs and the detoxication mechanism in T. Cruzi. Comp. Biochem. Physiol. 90-C (1): 1-12, 1988.
- 91 Levi C., Amato Neto V., Santana de Araujo I.F.: Análise de manifestações colaterais devidas ao uso do medicamento Ro 7-1051, nitroimidazólico preconizado para tentativas de tratamento específico da Doença de Chagas. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 17 (1): 49-54, 1975.
- 92 De Arruda E.R.(Jr.): Tolerancia ao Benzonidazol durante a terapêutica etiológica da Doença de Chagas. Arq. Bras. Cardiol. 48 - 6: 394-397, 1987.
- 93 Laplumé H., Barousse A.P., Cabrera H.: Efectos indeseables del Nifurtimox y Benznidazol. Medicina Bs. As. 43 - 2: 223-224, 1983.
- 94 Jarbas de Araujo M.: Terapêutica etiológica da Doença de Chagas. Consensos e divergencias. Arq. Bras. Cardiol. 61 - 4: 201-202, 1993.
- 95 Andrade S.G., Figueira R.M.: Estudo experimental sobre a ação terapêutica de droga Ro 7-1051 na infecção por diferentes cepas do Trypanosoma Cruzi. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 19 (1): 335-341, 1977.
- 96 Docampo R., Moreno S., Stoppani A., Leon W., Cruz F., Villalta F., Muniz R.: Mechanism of Nifurtimox toxicity in different forms of Trypanosoma Cruzi. Biochem. Pharmacol. 30 - 14: 1947-1951, 1981.
- 97 Avila J.L., Avila A., Monzon H.: Differences in Allopurinol and 4-

aminopyraro (3-4d) pyrimidine metabolism in drug-sensitive and insensitive strains of *Trypanosoma Cruzi*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 11: 51, 1984.

98 Wisnivesky-Colli C., Gurler R.E., Solarz N.D., Lauricella M., Segura E.: Epidemiological role of humans, dogs and cats in the transmission of *T. Cruzi* in a central area of Argentina. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 27: 346, 1985.

99 Sosa R.R.: Estudio Epidemiológico sobre los Factores de Riesgo en la Miocardiopatía Chagásica Crónica. Prevención de su desarrollo mediante el tratamiento antiparasitario específico. Tesis Doctoral. Univ. Nac. Cba. - Córdoba - Argentina, 1997.

100 Sosa R.R.: Se cierra el círculo patogénico en: Estudio Epidemiológico sobre los Factores de Riesgo en la Miocardiopatía Chagásica Crónica. Prevención de su desarrollo mediante el tratamiento antiparasitario específico. Tesis Doctoral. Univ. Nac. Cba. - Córdoba - Argentina, 1997, pag. 333-6.