

# Tratamiento etiológico, efectos secundarios y seroconversión en pacientes con infección por el *Trypanosoma cruzi*. Experiencia de dos proyectos, en Honduras y Guatemala, América Central

Silvia Morote<sup>1</sup>

Josep M<sup>a</sup> Escribà<sup>1</sup>

Gema García<sup>2</sup>

Paul Roddy<sup>1</sup>

Pedro Albajar-Viñas<sup>3</sup>

M<sup>a</sup> Ángeles Lima<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento médico,  
Médicos Sin Fronteras, España.

<sup>2</sup>Master de Salud Internacional  
y Medicina Tropical,  
Universitat Autònoma de Barcelona

<sup>3</sup>Laboratório de Doenças Parasitárias,  
Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, Brasil.

Correspondencia:

M<sup>a</sup> Ángeles Lima

Médicos Sin Fronteras – España.

Nou de la Rambla, 26. 08001 Barcelona

## Resumen

Entre 1999 y 2006, en Yoro, Honduras, y Olopa, Guatemala, Médicos sin Fronteras implementó dos proyectos en los que se evaluó la seguridad y eficacia del benznidazol en el tratamiento de niños menores de 15 años de edad con infección chagásica crónica reciente. En Honduras fueron tamizados 24.471 niños, de los cuales 232 fueron confirmados positivos (seroprevalencia del 0,93%). Se trataron con benznidazol 231 casos, con seguimiento semanal y evaluaciones serológicas postratamiento. El 88,2% presentaron seroconversión a los 18 meses y el 93,9% a los tres años. Se detectaron efectos adversos en un 50,2% de los pacientes tratados, siendo la gran mayoría leves, con necesidad de suspensión del tratamiento sólo en tres casos. Los más comunes fueron los gastrointestinales (53,4%), seguidos de los cutáneos (25,9%) y neurológicos (20,7%). En Guatemala fueron tamizados 8.927 niños, resultando positivos 124 (prevalencia 1,5%). Sus controles serológicos postratamiento aún están siendo procesados. Los efectos secundarios aparecieron en un 50,8% de los 124 pacientes, siendo más frecuentes los gastrointestinales (25,7%) y cutáneos (25,7%), seguidos de los neurológicos (22,8%). Los resultados de estas dos experiencias evidencian que en Centroamérica el diagnóstico y tratamiento de la infección chagásica crónica reciente son factibles, necesarios para la población infectada y éticamente incuestionables.

**Palabras clave:** *Trypanosoma cruzi*. Tratamiento etiológico. Efectos secundarios. Seroconversión. Honduras. Guatemala.

## Summary

Between 1999 and 2006 in Yoro, Honduras, and Olopa, Guatemala, Médecins Sans Frontières implemented two projects assessing the safety and efficacy of benznidazol for the treatment of children under fifteen of age with an early chronic phase of *Trypanosoma cruzi* infection. In Honduras 24,471 children were screened, of which 232 were confirmed positive (seroprevalence of 0.93%). 231 patients were treated with weekly follow up and post-treatment serological follow-up. 88.2% of the patients seroconverted at 18 months and 93.9% at 3 years after treatment. Side effects were present in 50.2% of the patients, but most of these were mild and only three patients had to stop their treatment. The most frequent were gastrointestinal (53.4%), followed by cutaneous (25.9%) and neurological (20.7%) manifestations. In Guatemala 8,927 children were screened, resulting in 124 positive cases (prevalence 1.5%). Side effects were reported in 50.8% of the patients and the most common were gastrointestinal (25.7%) and cutaneous (25.7%), followed by neurological (22.8%) manifestations. In Guatemala the verification of the post-treatment seroconversion is currently ongoing. The results of these two treatment experiences show that in Central America both the diagnostic and treatment of *T. cruzi* infection are feasible, needed and ethically unquestionable.

**Key words:** *Trypanosoma cruzi*. Etiological treatment. Side effects. Seroconversion. Honduras. Guatemala.

## Introducción

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana, endémica en Latinoamérica, históricamente se constituyó como la cuarta causa de carga de enfermedad medida en años de vida perdidos por incapacidad (AVADS). Recientemente se ha estimado la prevalencia de infectados por el *Trypanosoma cruzi* en 13 millones de personas, con una mortalidad alrededor de 14.000 infectados/año<sup>1</sup>.

El primer caso de enfermedad de Chagas descrito en Centroamérica fue en 1913, en El Salvador, convirtiéndose éste en el segundo país del mundo en detectar casos humanos, después de Brasil. En Panamá fue en 1931, en Guatemala en 1933, en Costa Rica en 1941, en Nicaragua en 1949, en Honduras en 1960 y en Belize en 1967. Pero no fue hasta 1997 cuando, como una de las iniciativas emprendidas de lucha contra la enfermedad de Chagas, se formalizó la Iniciativa de los Países Centroamericanos para la interrupción de la transmisión vectorial y transfusional de la enfermedad de Chagas (IPCA), involucrando a Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá. Sus objetivos iniciales fueron los de eliminar el *Rhodnius prolixus*, triatómineo alóctone, procedente de Sudamérica, reducir la infestación domiciliar del *Triatoma dimidiata*, vector autóctono y también silvestre en Centroamérica, y controlar la transmisión transfusional<sup>2</sup>.

Seis años después, en 2003, se estimó que en Centroamérica aún había unos 26 millones de habitantes viviendo en áreas endémicas, con riesgo de adquirir la infección, y dos millones de personas infectadas, cuya morbi-mortalidad, de cualquier manera, era poco conocida<sup>3</sup>.

## Honduras

En la década de los 80 se constató que las prevalencias de infección encontradas en bancos de sangre hondureños podían superar el 10%, lo cual incentivó la implantación del control transfusional, que se alcanzó en la década siguiente. Posteriormente, y dentro del marco de la IPCA, se desarrolló un Plan Nacional para la Prevención y Control de la enfermedad de Chagas, involucrando instituciones estatales, gobiernos municipales, sociedad civil, organizaciones internacionales y ONGs, en una respuesta amplia e integrada, cuyo principal fruto fue la eliminación del *R. prolixus*, en 2007<sup>4</sup>.

En el inicio de la actual década en Honduras se estimaba que habían unas 300.000 personas infectadas, con una seroprevalencia media de infección por *T. cruzi* en la población general del 6,2% y en la población escolar rural de 7 a 14 años de edad del 3,3%, la mayoría asociados a transmisión vectorial<sup>5</sup>.

En Yoro, uno de los departamentos endémicos situado en la zona montañosa central del país y con prevalencias de infección más elevadas, Médicos Sin Fronteras España (MSF-E) llevó a cabo un proyecto de lucha contra la enfermedad de Chagas, entre 1999 y 2002, entre cuyos objetivos se incluyó evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con benznidazol en un grupo de niños menores de 15 años, con infección crónica asintomática.

## Guatemala

En el inicio de la presente década, en Guatemala se calculó que existían cuatro millones de personas bajo el riesgo de infección, 730.000 infectadas y que 30.000 eran las que se infectaban anualmente, principalmente por vía vectorial<sup>5</sup>.

Dentro del marco de la IPCA, en el año 2000 el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala y la Agencia de Cooperación Internacional de Japón (JICA) iniciaron un proyecto de eliminación del *R. prolixus* y control de la infestación domiciliar del *T. dimidiata*, con especial atención en la región oriental del país. Gracias a este proyecto, a finales del 2004 el nivel de infestación de los triatominos se redujo drásticamente en el Departamento de Chiquimula, y específicamente en el municipio de Olopa, donde MSF-E llevó a cabo, entre 2003 y 2006, un proyecto de diagnóstico y tratamiento de la infección chagásica en menores de 15 años.

## Casística y métodos

En ambos proyectos, en Honduras y Guatemala, MSF-E trabajó en colaboración con los respectivos Programas Nacionales de Chagas. Se seleccionaron áreas endémicas con transmisión vectorial interrumpida y vigilancia epidemiológica activa, con existencia de tasas de seroprevalencia altas y disponibilidad de equipos de salud con capacidad operativa para la adecuada administración y seguimiento del tratamiento. Se incluyeron actividades de control vectorial, educación comunitaria, capacitación del personal de salud, diagnóstico y tratamiento.

Para establecer la seguridad del tratamiento con benznidazol se hizo un seguimiento exhaustivo de todos los pacientes en tratamiento, semanalmente, con registro precoz de efectos secundarios, presentación clínica y grado de severidad, especialmente en relación a grupo etéreo y tiempo de aparición.

En Honduras, desde la finalización del proyecto, en 2002, y hasta septiembre de 2005, el Laboratorio de Referencia para Enfermedad de Chagas y Leishmaniasis (LREChL) de la Secretaría de Salud se responsabilizó por

la localización y verificación de curación de los pacientes tratados. En Guatemala, desde el cierre del proyecto, el año pasado, hasta la mitad de 2008, el responsable de la verificación de curación es el Laboratorio Nacional de Chagas (LNCh).

La detección serológica de la infección por *Trypanosoma cruzi* se realizó mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA) convencional de muestras de sangre tomadas en papel filtro mediante punción digital y procesadas en los laboratorios de los respectivos hospitales locales de referencia. Con una segunda prueba de ELISA de antígenos recombinantes, en el LREChL de Honduras y en el LNCh de Guatemala se realizó la confirmación de los resultados positivos y control de calidad al 10% de los negativos.

A los padres o tutores de los niños tratados se les explicó, previamente, los potenciales beneficios del mismo, así como sus eventuales riesgos, sobretodo las posibles reacciones adversas y cómo proceder en caso de presentarse. Una vez informados se solicitó el correspondiente consentimiento firmado. El tratamiento se realizó con benznidazol (Radanil®, Roche) a dosis de 5 - 7,5 mg/Kg en 2 ó 3 tomas diarias durante 60 días, bajo un protocolo de seguimiento, registro de reacciones adversas y evaluación clínica periódica.

Para establecer la eficacia del tratamiento, se llevó a cabo una primera evaluación serológica a los 18 meses postratamiento. Este control se realizó procesando simultáneamente una muestra de sangre en papel de filtro pre-tratamiento, preservada a -20°C, y una post-tratamiento, utilizando un ELISA recombinante (ELISA Chagas Test Ag recombinantes Wiener Lab Argentina). Según protocolo, un resultado negativo del ELISA recombinante se confirmaba con otro resultado negativo de un ELISA convencional. En caso de presentar ambos resultados negativos se notificaba la curación al paciente y no se le hacían más controles serológicos.

Los pacientes con resultados positivos o dudosos en la evaluación a los 18 meses post-tratamiento, fueron reevaluados 18 meses más tarde. En el procesamiento simultáneo de una muestra de sangre en papel de filtro pre-tratamiento y la de los 36 meses post-tratamiento, con ELISA recombinante, un resultado negativo se confirmó con otro negativo de un ELISA convencional y un resultado positivo o dudoso estableció la indicación del cálculo de la variación porcentual entre la lectura espectrofotométrica de la densidad óptica (DO) de los dos.

En Guatemala, al cierre de proyecto se realizó un primer control al grupo de niños que habían finalizado tratamiento 18 meses antes, quedando pendientes los resultados de los grupos tratados posteriormente.

## Análisis estadístico seroconversión en Yoro<sup>6</sup>

Se calcularon las diferencias normalizadas de las densidades ópticas (DO) del ELISA recombinante en los sucesivos controles respecto del valor basal pretratamiento mediante la siguiente ecuación: (densidad óptica de la muestra post-tratamiento final - densidad óptica de la muestra pre-tratamiento inicial) / densidad óptica de la muestra pre-tratamiento inicial x 100).

Asimismo, se compararon los valores de DO antes y después del tratamiento mediante pruebas no paramétricas de medidas repetidas (Prueba de Wilcoxon) y se usó el test de McNemar para evaluar las seroconversiones entre los 18 y 36 meses. Se aplicaron las pruebas de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis para comparar las diferencias de DO y el test de Ji Cuadrado y en su caso el test exacto de Fisher para comparar las tasas de seroconversión según edad y sexo. Se calcularon los intervalos de confianza (IC) al 95% de las diferencias en las tasas de seroconversión y se fijó la significación estadística en un 5%.

Se estableció como tendencia a la curación un descenso en la DO equivalente a dos ó más titulaciones de anticuerpos, lo que equivale a una disminución igual o superior al 75% respecto del valor basal.

Para describir las variables cualitativas se halló la distribución de frecuencias en porcentajes, mientras que la descripción de variables cuantitativas se estudió con medidas de tendencia central, usando un intervalo de confianza del 95% para la media.

En el análisis bivariante se usó la prueba de Chi<sup>2</sup> de Pearson (X<sup>2</sup>) para las variables cualitativas comprobando la independencia o no entre ambas variables, con un nivel de significación del 5%.

Para probar la magnitud de esa asociación fue empleado el *Coefficiente de Contingencia* (C) con valores entre 0 (sin asociación) y 1 (gran asociación). El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS versión 14.0 para Windows.

## Resultados

En Honduras fueron examinados un total de 24.771 niños mayores de 9 meses y menores de 15 años, de un censo de 25.563 (cobertura del 96,9%), pertenecientes a cinco municipios del Departamento de Yoro. Presentaron resultados serológicos positivos confirmados para el *T. cruzi* 232 niños (seroprevalencia de 0,93%). Todos los casos detectados y tratados fueron niños asintomáticos en fase crónica reciente y forma indeterminada de la enfermedad, excepto un caso agudo que presentó el signo de Romaña.

En Guatemala, sobre un total de 8.927 niños entre los 9 meses y 14 años de edad, se realizó prueba diagnóstica a 8.129 (cobertura del 91%), presentando resultados serológicos positivos 124 (prevalencia de 1,5%). De ellos 123 recibieron tratamiento con benznidazol y uno con nifurtimox, por causa de efectos secundarios iniciales severos al benznidazol.

### Efectos secundarios<sup>6,7</sup>

En Yoro, Honduras, se observó una alta frecuencia de efectos secundarios durante el tratamiento (50,2%), la gran mayoría de intensidad leve, sin constituir una indicación para la interrupción de la administración del fármaco. La excepción fueron tres casos con efectos secundarios graves neurológicos con polineuropatía periférica de extremidades inferiores a partir de la séptima semana de tratamiento.

Los efectos adversos más comunes fueron los gastrointestinales (62 casos, 53,4% del total), seguidos a distancia de los dermatológicos (30 casos, 25,9%) y neurológicos (24 casos, 20,7%). No se observaron diferencias significativas en la proporción de efectos adversos según la edad o el sexo. Las reacciones adversas gastrointestinales más frecuentes fueron epigastralgia y/o dolor abdominal (42 casos), náuseas y/o vómitos (17 casos), anorexia (12 casos), seguidos a distancia de diarrea (5 casos) y hepatitis (1 caso). Todos ellos se dieron mayormente en la primera semana de tratamiento. Entre las reacciones dermatológicas, las más frecuentemente registradas fueron el prurito local o generalizado (33 casos), seguido por exantemas maculopapulares más o menos generalizados (12 casos) y la urticaria (1 caso). Ellas tuvieron mayor frecuencia de presentación en la segunda y tercera semanas de tratamiento. La afectación neurológica más común fue la polineuritis periférica (6 casos), seguida por cefalea (5 casos), artromialgias de extremidades inferiores (4 casos) y convulsiones (2 casos).

En Olopa, Guatemala, la proporción total de pacientes con reacciones adversas fue similar. De los 124 pacientes tratados, 63 (50,8%) presentaron efectos secundarios. A diferencia de Yoro, los efectos gastrointestinales sólo se presentaron en 26 (25,7%) pacientes, el mismo número que los cutáneos. 23 pacientes (22%) tuvieron manifestaciones neuromusculares y un porcentaje menor presentaron otros, entre los que se engloba febrícula, fiebre, malestar general o ligeros cambios de comportamiento. Ningún paciente presentó efectos adversos de tipo hematológico. Por otro lado, de los 124 pacientes tratados 13 tuvieron que interrumpir el tratamiento (10,5%). Todos reiniciaron tratamiento según protocolo y de éstos, cuatro pacientes (un 30,8%) lo abandonaron definitivamente: dos de ellos por efectos

neuromusculares de grado moderado (parestias, dolor y pérdida de la sensibilidad en los dedos de ambas manos), otro por efectos cutáneos (erupción grave con edema de cara y miembros, acompañado de petequias, prurito y descamación leve) y una cuarta persona por voluntad propia. En el análisis de aparición de efectos adversos por grupo etáreo las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

### Seroconversión post tratamiento<sup>6</sup>

De los 231 niños seropositivos tratados en Yoro, 229 (99,1%) fueron seguidos post-tratamiento un mínimo de 18 meses. Cuatro pacientes no completaron el protocolo terapéutico de 60 días: tres pacientes menores de cinco años presentaron efectos adversos neurológicos que obligaron a la suspensión definitiva del tratamiento a los 50 días y un paciente con enfermedad de Chagas aguda realizó un tratamiento de 30 días. Estos cuatro pacientes seroconvirtieron a los 18 meses.

A los 18 meses post-tratamiento la tasa de seroconversión fue del 88,2% (IC 95% del 84 al 92,4%), incrementándose hasta el 93,9% (IC 95% 90,8 al 97%) a los 3 años de seguimiento, aunque sin alcanzar dicho aumento significación estadística. De los 27 casos que se mantuvieron seropositivos a los 18 meses postratamiento, 13 seronegativizaron a los 36 meses (48,1%) y 19 (70,4%) redujeron en un 75% las DO del ELISA, (IC 85.2% a los 18 meses y 93.4% a los 36 meses), con respecto al inicio del tratamiento. Estos pacientes fueron, en su mayoría, menores de 10 años.

Un 85,2% disminuyeron sus DO en más de un 75% a los 18 meses, respecto del valor basal pre-tratamiento, porcentaje que ascendió hasta el 93,4% a los 36 meses, siendo la diferencia estadísticamente significativa. De los 34 casos que no presentaron tal disminución de títulos en el primer control serológico, 20 (el 58,8%) sí la alcanzaron en el segundo control (McNemar test  $p < 0,001$ ). Por otro lado, no se hallaron diferencias significativas en las tasas de seroconversión en función de la edad y el sexo.

En Olopa, Guatemala, el primer control a los 18 meses post tratamiento dio como resultado la seroconversión del 62,5% (10/16) de los niños tratados en un primer momento. Están pendientes los resultados de la serología a los 18 meses post-tratamiento del resto de los niños tratados, prevista su finalización en junio 2008.

## Discusión

### Efectos secundarios

El elevado porcentaje de efectos adversos registrados, en parte se explica por una monitorización y

seguimiento muy estrecho de los pacientes a través de un estricto protocolo. Por otra parte, el momento de aparición, la intensidad y características de las reacciones adversas observadas no difieren sustancialmente de las descritas en otros estudios, salvo que en los proyectos de Yoro y Olopa no se evidenciaron reacciones hematólogicas<sup>8-12</sup>. Tampoco se encontraron diferencias con otros autores en la tasa de abandonos por efectos colaterales del benznidazol<sup>13,14</sup>.

Destaca la mayor presencia de efectos gastrointestinales en Yoro, a diferencia de Olopa, donde se equipararon a los de tipo cutáneo como los más frecuentes. Tal diferencia es atribuible a una declaración precoz de casos cutáneos leves que se reforzó en Guatemala tras la experiencia de Honduras. La gran mayoría cedieron con medicación específica, reducción a la dosis mínima de tratamiento (5mg/Kg/día) o suspensión temporal del mismo. Los efectos neuromusculares fueron los que tuvieron un tiempo medio de aparición más tardío, unos 35 días desde que se inició el tratamiento, como corresponde al hecho de producirse por dosis acumulada<sup>15</sup>.

Según los resultados obtenidos, se demuestra que es posible llevar a cabo el tratamiento etiológico de la infección chagásica a nivel de la atención primaria de salud de forma segura, si se cuenta con un seguimiento adecuado. Además se pone de manifiesto que si se incorpora un adecuado componente de Información, Educación y Comunicación en la comunidad, es posible realizar experiencias de este tipo, incluso con población culturalmente distante, como en Olopa, con más del 55% de la población de etnia ch'orti'.

### Seroconversión post-tratamiento

Ensayos controlados<sup>13,14,16,17</sup> y otros estudios longitudinales con benznidazol en diferentes regímenes<sup>18-22</sup> desarrollados en la década de los noventa en Brasil, Argentina y Chile demostraron efectividad del tratamiento tripanocida, fundamentalmente en niños y adolescentes en fase crónica reciente, logrando hasta un 60% de curación, comprobable mediante negativización serológica<sup>13,16,21,23,24</sup>.

La OPS/OMS, en base a estos resultados, formuló la recomendación oficial vigente sobre tratamiento etiológico para pacientes en fase aguda y crónica reciente de la enfermedad<sup>25</sup>. Los criterios de verificación de la curación fijados para la evaluación del tratamiento en la mayoría de los estudios citados siguieron las recomendaciones de la OPS/OMS, de negativización de dos pruebas serológicas diferentes<sup>26-30</sup>.

Nuestros resultados corroboran la relevancia del seguimiento postratamiento a medio-largo plazo en pa-

cientes con infección en fase indeterminada, puesto que a pesar de la alta tasa de seroconversión alcanzada en un relativamente corto periodo de tiempo (18 meses), se evidencia que una proporción significativa de aquellos casos que persisten positivos en un primer control acababan negativizando las pruebas serológicas en controles posteriores, mayormente en el caso de los pacientes más jóvenes.

Aunque un porcentaje significativo de pacientes de Yoro seguidos hasta los 36 meses permanecieron seropositivos (14/27), en seis de ellos se evidenció una clara tendencia a la seroconversión, con una reducción de la DO equivalente a dos o más titulaciones con respecto a la serología inicial. Asimismo, el hecho de que en Olopa, Guatemala, en el control serológico a los 18 meses post-tratamiento del primer grupo tratado el 60,2% de los pacientes seronegativizaran, sintoniza, de forma preliminar, con los resultados anteriores.

Algunas limitaciones, como la utilización de papel de filtro, la realización de una única prueba serológica de control, por razones de recursos económicos, humanos, logísticos y de tiempo, el tratarse de un diseño observacional no controlado, evidencian la necesidad de realizar nuevos estudios para confirmar los resultados.

En Honduras, el tratamiento de pacientes seropositivos, tal como fue diseñado por MSF-E, representó una novedad dentro de las actividades de lucha contra la enfermedad en Centroamérica. Inicialmente, las recomendaciones de los programas nacionales se centraban en tratar únicamente los casos agudos y los congénitos<sup>31</sup>. A pesar de ello, diferentes experiencias en lo que se refiere al tratamiento supervisado de niños seropositivos a *T.cruzi*, con participación comunitaria, en un área intervenida y bajo vigilancia epidemiológica se sucedieron en el país a lo largo del tiempo. La primera fue en 1992-1993, donde 45 niños de 6 meses a 5 años fueron tratados en el municipio de San Marcos de Colón, Departamento de Choluteca, con un 91,1% de seroconversión a los dos años<sup>9</sup>. Posteriormente, en el año 2000, MSF-Francia emprendió otro proyecto de control integral de la enfermedad de Chagas incluyendo tratamiento etiológico de la población infectada menor de 15 años en los departamentos de Francisco Morazán y Olancho, Honduras. Finalmente, experiencias similares fueron replicadas por parte de la Secretaría de Salud de Honduras en Intibucá, El Paraíso y Francisco Morazán, utilizando los mismos protocolos de MSF-E, fundamentados en las recomendaciones de la OMS y del Ministerio de Salud de Honduras. Sus resultados mostraron por medio de las evaluaciones serológicas postratamiento una tasa de curación del 83% a los 18 meses y 100% a los 36 meses<sup>9,32</sup>.

Los resultados descritos en América Central hasta el momento contrastan con los de otros estudios al sur de

la Amazonia, que muestran tasas de seroconversión que oscilan desde el 2,3% a los dos años hasta el 65% a los seis años de seguimiento al sur de la Amazonia<sup>13,14,16,18-21</sup>. Estas diferencias son atribuibles, en parte, a su diseño (observacional o experimental), tiempo de seguimiento variable, pauta de tratamiento administrada (dosis y duración), fase de la enfermedad, edad de los pacientes y los diferentes tests serológicos empleados en su evaluación<sup>26</sup>; pero sobretudo a diferencias geográficas relacionadas a los *T. cruzi* circulantes, predominantemente del grupo I, en América Central<sup>33</sup>. La enfermedad de Chagas allí y hasta la fecha, ha sido asociada a menor morbilidad en la fase crónica, tanto en estudios clínico-epidemiológicos como experimentales. Por otro lado, también se ha asociado a mayor susceptibilidad al tratamiento que en el Cono Sur, por debajo del paralelo del Ecuador<sup>34,35</sup>.

Los resultados de los proyectos constituyen una prueba de la eficacia y seguridad de un programa de tratamiento específico frente a la enfermedad de Chagas en menores de edad en áreas endémicas de Honduras y Guatemala. Sin embargo, más ensayos terapéuticos y de mayor tamaño son necesarios en el país y en la región, incluyendo datos clínicos como la mortalidad total, incidencia de muerte súbita, insuficiencia cardíaca y estudios de susceptibilidad in vivo e in vitro de cepas de *T. cruzi* circulantes.

La experiencia acumulada a lo largo de estos proyectos ha servido, también, para: 1) validar en el ámbito local un protocolo de tratamiento frente a la infección reciente por *T. cruzi* en habitantes de áreas rurales endémicas con transmisión vectorial interrumpida y bajo vigilancia entomológica, 2) replicar y ejecutar iniciativas similares en otros países y 3) incentivar experiencias de colaboración interdisciplinaria e interinstitucional en la lucha contra la enfermedad de Chagas, como la realizada con JICA, la Agencia Canadiense de Desarrollo Internacional (ACDI) y Visión Mundial.

Una conclusión final se desprende de las evidencias de que disponemos hasta este momento: tanto en territorio *T. cruzi* I como *T. cruzi* II el diagnóstico y tratamiento de la infección chagásica crónica reciente es factible, controlable a nivel de efectos secundarios, necesario para la población infectada y éticamente incuestionable.

## Agradecimientos

A los Drs. Carlos y Elisa Ponce y al Licenciado Sergio Meneses, por el control de calidad y procesamiento serológico en la verificación de curación en Honduras y Guatemala, respectivamente.

A todas las personas que hicieron posible la realización de los proyectos de Yoro y Olopa: al personal local

de los equipos de MSF, a los municipios y comunidades de Yoro y de Olopa que participaron en el proyecto: autoridades civiles y sanitarias, técnicos de control vectorial, personal de IEC, encuestadores, enfermeras, médicos, agentes comunitarios.

Al personal de la Secretaría de Salud de Honduras y del Laboratorio Nacional de Guatemala por su compromiso en la búsqueda y seguimiento serológico de los niños una vez finalizado el tratamiento.

## Bibliografía

1. WHO 2005. Tropical Disease Research: progress 2003-2004. Seventeenth Programme Report of the UNICEF/UNDP/World Bank/WHO. Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases. Programme Report n.17, Geneva, 2005.
2. Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The Impact of Chagas Disease Control in Latin America – A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97(5):603-12.
3. Ponce C. Current situation of Chagas disease in Central America. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007;102(Suppl. I):41-4.
4. Moncayo A. Chagas Disease: Current Epidemiological Trends after the Interruption of Vectorial and Transmission in the Southern Cone Countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003;98(5):577-91.
5. OPS/OMS. Informe de la IV Reunión de la Comisión Intergubernamental de la Iniciativa de Centro América, Panamá 2001, OPS/HCP/HCT/202/02.
6. Escrivà JM, et al. Verificación de curación en niños menores de 15 años con enfermedad de Chagas en fase crónica indeterminada en Honduras. Tratamiento y seroconversión de 229 niños menores de 15 años con infección chagásica en Yoro, Honduras. *Mem Inst Oswaldo Cruz* (en prensa).
7. García G. Descripción y Evaluación de un programa de Tratamiento de la infección chagásica en Olopa, Guatemala. Tesina del Master en Salud Internacional y Medicina Tropical de la Universitat Autònoma de Barcelona, 2007.
8. Villa L, Escrivà JM, Parreño F. Resultados del tratamiento de la enfermedad de Chagas en menores de 15 años en el proyecto de Médicos sin Fronteras en Tarija, Bolivia. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005;7(Supl. I):61-76.
9. Ponce E. Tratamiento etiológico de la infección asintomática por *Trypanosoma cruzi* en población menor de 15 años. Experiencias en Honduras. Curso de Diagnóstico, Manejo y Tratamiento de la enfermedad de Chagas OPS/MSF/SSA:213-6.
10. Guhl F, Nicholls RS, Montoya R et al. Rápida negativización serológica después del tratamiento etiológico para enfermedad de Chagas en un grupo de escolares colombianos. Curso de Diagnóstico, Manejo y Tratamiento de la enfermedad de Chagas OPS/MSF/SSA, 205-212.
11. Montoya, R. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. *Medicina* (Bogotá) 2000;22(53):134-40.
12. Médicos Sin Fronteras. Curso Virtual de Capacitación Médica en Diagnóstico, Manejo y Tratamiento de la Enfermedad de Chagas, [consulta realizada el 22 de noviembre 2007] <disponible en línea: [http://www.msf.es/curso\\_chagas/iframe/index.htm](http://www.msf.es/curso_chagas/iframe/index.htm) >
13. Andrade ALSS, Zicker F, Oliveira RM, Silva SA, Luquetti AO, Travassos LR, Almeida IC, Andrade SS, Andrade JG, Martelli CMT. Randomized trial of efficacy of benznidazol in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996;348:1407-13.
14. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Vazquez E, Porcel BM, Yampoit C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59(4):526-9.
15. Coura JR, Castro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97(1):3-24.

16. Andrade ALSS, Martelli CMT, Oliveria RM, Silva SA, Aires AIS, Sossunoi LMT, Covas DT, Silva LS, Andrade JG, Travassos LR, Almeida IC. Short Report: Benznidazole efficacy among *Trypanosoma cruzi* - infected adolescents after a six year follow-up. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71(5):594-7.
17. Coura JR, Abreu LL, Willcox, HPF, Petana W. Estudio comparativo controlado con empleo de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas em uma área de campo con transmissão interrompida. Avaliação preliminar. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30(2):139-44.
18. Ferreira HO. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com Nifurtimox e Benznidazol. *Rev Soc Bras Med Trop* 1990;23(4):209-211.
19. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: Clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am J Trop Med Hyg* 1994;127(1):151-62.
20. Streiger ML, Barco ML, Fabbro DL, Arias ED, Amicone NA. Estudio longitudinal e quimioterapia específica em crianças, com doença de Chagas crônica, residentes em área de baixa endemicidade da República Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;37(5):365-75.
21. Gallerano R, Sosa RR. Estudio de intervención en la evolución natural de la enfermedad de Chagas. Evaluación del tratamiento antiparasitario específico. Estudio retrospectivo-prospectivo de terapéutica antiparasitaria. *Rev Fac Cienc Med Córdoba* 2000;57(2):135-62.
22. Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas Disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002;44(1):20-37
23. Apt W, Aguilera X, Arribada A, Pherez C, Miranda C, Sánchez G, Zulantay I, Cortés P, Rodríguez P, Juri D. Treatment of chronic Chagas' disease with Itraconazole and Allopurinol. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:133-8.
24. Gianella A, Holzman A, Lihoshi N, *et al.* Eficacia del Alopurinol en la enfermedad de Chagas crónica. Resultados del estudio realizado en Santa Cruz, Bolivia. *Bol Cient CENETROP* 1997;16:25-9.
25. OPS/OMS. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Conclusiones de una consulta técnica. OPC/HCP/HCT/140/99, 32 pp. (Published in *Rev Patol* 1999;Trop 28:247-79).
26. Coura JR, De Castro SL. A critical review on Chagas disease Chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97:3-24.
27. Cançado JR. Criteria of Chagas Disease Cure. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94(Supl.1):331-5.
28. Cançado JR. Etiological treatment of chronic Chagas disease. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2001;43(3):173-4.
29. Luquetti A. Etiological treatment for Chagas disease. *Parasitology Today* 1996;13(4):127-8.
30. Dias JCP. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas: una síntesis. XII Reunión Intergubernamental INCOSUR /Chagas, Santiago, Chile, Marzo de 2003.
31. Gergonne B. Maladie de Chagas au Honduras. Contrôle vectoriel et traitement des enfants: suivi épidémiologique. Epicentre, février 2001.
32. República de Honduras. Secretaría de Salud. Programa Nacional de Chagas. Agencia de Cooperación Internacional del Japón (JICA). Proyecto de Control de la enfermedad de Chagas. Reporte Anual 2003.
33. Anonimus. Recommendations from a Satellite Meeting. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94(Suppl 1):429-32.
34. Miles MA, Feliciangeli DM, Rojas de Arias A. American Trypanosomiasis (Chagas disease) and the role of molecular epidemiology in guiding control strategies. *BMJ* 2003;326:444-8.
35. Devera R, Fernandes O, Coura JR. Should *Trypanosoma cruzi* be called "cruzi" complex? A Review of the parasite diversity and the potential of selecting population after in vitro culturing and mice infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003;98(1):1-12.